

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

JP1995179407A

1995-7-18

Bibliographic Fields

Document Identity

(19) ・ 発行国 ・

日本国特許庁 ・ ・ ・ ・

(12) ・ 公報種別 ・

公開特許公報 ・ ・ ・

(11) ・ 公開番号 ・

特開平 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・

(43) ・ 公開日 ・

平成 ・ 年 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 月 ・ ・ 日

Public Availability

(43) ・ 公開日 ・

平成 ・ 年 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 月 ・ ・ 日

Technical

(54) ・ 発明 ・ 名称 ・

新規縮合環系化合物 ・ ・ ・ ・ ・ 塩 ・ ・ よ ・
・ 医薬用途

(51) ・ 国際特許分類第 6 版 ・

C07C229/42 7537-4H

A61K 31/135 ACB 9454-4C

31/155 9454-4C

31/165 9454-4C

31/215 9454-4C

31/445

31/47

31/495

C07C229/34

237/06 7106-4H

257/18 8318-4H

279/18 9451-4H

C07D211/34

211/44

215/48

241/04

// C07C217/84

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 7 - 179407

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1995 (1995) July 18 days

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1995 (1995) July 18 days

(54) [Title of Invention]

**NOVEL FUSED RING SYSTEM COMPOUND OR ITS
SALT, AND ITS MEDICAL MEDICINAL ROAD**

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

C07C229/42 7537-4H

A61K 31/135 ACB 945 4- 4C

31/1559454 - 4 C

31/1659454 - 4 C

31/2159454 - 4 C

31/445

31/47

31/495

C07C229/34

237/067106 - 4 H

257/188318 - 4 H

279/189451 - 4 H

C07D211/34

211/44

215/48

241/04

//C07C217/84

JP1995179407A

1995-7-18

・請求項・数・

[Number of Claims]

・

5

・出願形態・

[Form of Application]

・ ・

OL

・全頁数・

[Number of Pages in Document]

・ ・

38

Filing

・審査請求・

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21) ・出願番号・

(21) [Application Number]

特願平 ・ ・ ・ ・ ・

Japan Patent Application Hei 6 - 278180

(22) ・出願日・

(22) [Application Date]

平成 ・ 年 ・ ・ ・ ・ ・ 月 ・ ・ 日

1994 (1994) November 1 1 day

Foreign Priority

(31) ・優先権主張番号・

(31) [Priority Application Number]

特願平 ・ ・ ・ ・ ・

Japan Patent Application Hei 5 - 282938

(32) ・優先日・

(32) [Priority Date]

平 ・ ・ ・ ・ ・ 月 ・ ・ 日

1993 (1993) November 12 days

(33) ・優先権主張国・

(33) [Priority Country]

日本 ・ ・ ・ ・

Japan (JP)

Parties

Applicants

(71) ・出願人・

(71) [Applicant]

・識別番号・

[Identification Number]

・ ・ ・ ・ ・

000137764

・氏名又・名称・

[Name]

株式会社 ・ ・ ・ 十字

THE GREEN CROSS CORPORATION

・住所又・居所・

[Address]

大阪府大阪市中央区今橋 ・ 丁目 ・ 番 ・ 号

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Imabashi 1-3-3

Inventors

(72) ・発明者・

(72) [Inventor]

・氏名・

[Name]

足森 厚之

Foot forest thick Itaru

・住所又・居所・

[Address]

大阪府枚方市招提大谷 ・ 丁目 ・ 番 ・ 株式会社
会社 ・ ・ ・ 十字中央研究所内

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central

JP1995179407A

1995-7-18

会社・・・十字中央研究所内

Research Laboratory

(72)・発明者・

(72) [Inventor]

・氏名・

[Name]

吉田 知弘

Yoshida Tomohiro

・住所又・居所・

[Address]

大阪府枚方市招提大谷・丁目・・番・株式会社・・・十字中央研究所内

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72)・発明者・

(72) [Inventor]

・氏名・

[Name]

小野 晋市郎

Ono Shin Ichirou

・住所又・居所・

[Address]

大阪府枚方市招提大谷・丁目・・番・株式会社・・・十字中央研究所内

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72)・発明者・

(72) [Inventor]

・氏名・

[Name]

江田 昌弘

Koda Masahiro

・住所又・居所・

[Address]

大阪府枚方市招提大谷・丁目・・番・株式会社・・・十字中央研究所内

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72)・発明者・

(72) [Inventor]

・氏名・

[Name]

小阪 圭吾

Kosaka Keigo

・住所又・居所・

[Address]

大阪府枚方市招提大谷・丁目・・番・株式会社・・・十字中央研究所内

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72)・発明者・

(72) [Inventor]

・氏名・

[Name]

森 文男

Forest Fumio

・住所又・居所・

[Address]

大阪府枚方市招提大谷・丁目・・番・株式会社・・・十字中央研究所内

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72)・発明者・

(72) [Inventor]

・氏名・

[Name]

JP1995179407A

1995-7-18

井上 佳久

・住所又・居所・

大阪府枚方市招提大谷・丁目・番・株式会社
・十字中央研究所内

(72)・発明者・

・氏名・

今田 光昭

・住所又・居所・

大阪府枚方市招提大谷・丁目・番・株式会社
・十字中央研究所内

(72)・発明者・

・氏名・

池川 子

・住所又・居所・

大阪府枚方市招提大谷・丁目・番・株式会社
・十字中央研究所内

(72)・発明者・

・氏名・

王 鋒

・住所又・居所・

大阪府枚方市招提大谷・丁目・番・株式会社
・十字中央研究所内

(72)・発明者・

・氏名・

中村 憲史

・住所又・居所・

大阪府枚方市招提大谷・丁目・番・株式会社
・十字中央研究所内

Agents

(74)・代理人・

・弁理士・

・氏名又・名称・

高島 一

Inoue Yoshihisa

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72) [Inventor]

[Name]

Imada Mitsuaki

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72) [Inventor]

[Name]

Ikegawa Ruriko

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72) [Inventor]

[Name]

Wang 鋒

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72) [Inventor]

[Name]

Nakamura Norifumi

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

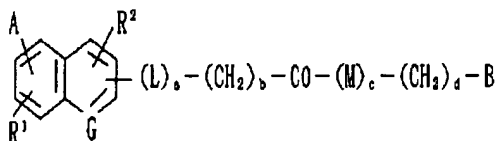
Takashima Hajime

(57)・要約・

・ 構成 ・

一般式(I):

• 化 •



(式中・各記号・明細書中・記載・と・
・)表れ新規縮合環系化合物・
薬理学的・許容れ塩・医薬組成物・
よ・医薬用途。

▪ 效果 ▪

本發明・化合物(I)・よ・薬理学的・許容
・れ・塩・。・。・。・含哺乳動物・対・優れ
GPIIb/IIIa 拮抗作用・有・。・経口投与可能
・。・血中寿命長・。・毒性低・。・副作用・
少・。・。

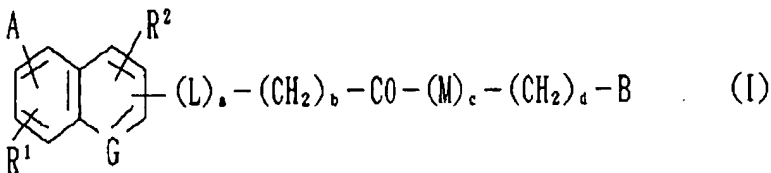
・が・血栓性疾患等・予防・治療・非常
・有用・。

・ 特許請求 範囲 ・

・ 請求項 ・

一般式(I):

• 化 •



式中 'A' 式(1):

• 12 •



(式中・E・水素・・・・
 ・・・・対・保護基・示・)・表・九

(57) [Abstract]

[Constitution]

General Formula (I):

[Chemical Formula 1]

(1)

novel fused ring system compound which is displayed with (In Formula, each signal is as stated in Specification.) or medicine composition * and its medical medicinal road of salt * which can be allowed in pharmacological.

[Effect(s)]

compound of this invention (I) and salt which can be allowed in its pharmacological has GPIIb/IIIa antagonist action which is superior vis-a-vis mammal which includes human, oral dosage is possible, blood lifetime is long, at the same time toxicity is low, also side effect is little.

Therefore, it is very useful in thrombic disease or other prevention and treatment.

[Claim(s)]

[Claim 1]

General Formula (I):

[Chemical Formula 1]

{In Formula, as for A Formula (1): }

[Chemical Formula 2]

group * Formula which is displayed with (In Formula, E shows protecting group for hydrogen * or amidino *

基・式2):

・化3・

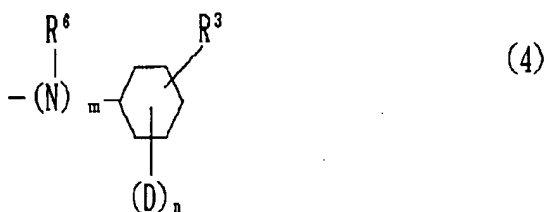


(式中・E・前記と同義)・表・れ基・式(3):

E-NH-(CH₂)_e- (3)

(式中・E・前記と同義・e・0・1・2・3・示)・表・れ基・示・B・式(4):

・化4・



guanidino or amino.) (2):

[Chemical Formula 3]

group・ or Formula which is displayed with (In Formula, as for E description above and synonymy) (3):

E-NH- (CH₂)_e - (3)

To show group which is displayed with (In Formula, as for E description above and synonymy, as for e 0, 1 and 2 or 3 are shown.), as for B the Formula (4):

[Chemical Formula 4]

・式中・式・						
In Formula, as for D Formula (i):						
・	g	h		5		・
Q -	CH ₂) g -) h		COOR ₅)

素・低級・示)・
 ・R⁵・水素・低級・
 ・g・0・1・h・
 0・1・2・3・示)・表・れ基・R³・
 水素・低級・
 ・m・0・1・h・1・
 2・示・R⁶・前記と同義)・表・れ基・式5):

Element, lower alkyl or aralkyl are shown.) As for R⁵ hydrogen・ lower alkyl・ cycloalkyl or aralkyl, as for g 0 or 1, as for h 0, 1 and 2 or 3 are shown. group・ Formula which) with group which is displayed, as for R³ hydrogen・ lower alkyl・ halogen・ acyl or alkoxy, as for m 0 or 1, as for n shows 1 or 2, as for R⁶ description above and synonymy) withis displayed (5):

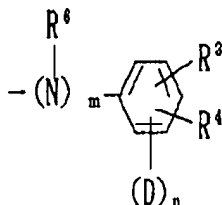


・化5・

[Chemical Formula 5]

(式中・D・R³・よ・n・前記と同義)・表・れ
基・式6):

・化・



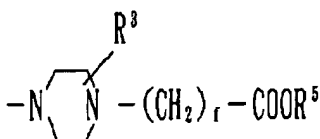
(6)

group・Formula which is displayed with (In Formula, as for
D・R³ and n description above and synonymy) (6):

[Chemical Formula 6]

(式中・R⁴・水素・低級・.....
.....示・D・R³・R⁶・m・n
・前記と同義)・表・れ・基・.....式7):

・化・



(7)

group・or Formula which is displayed with (In Formula, R⁴
to show hydrogen・lower alkyl・halogen・acyl or alkoxy,
as for the D・R³・R⁶・m・n description above and
synonymy) (7):

[Chemical Formula 7]

(式中・f・1・2・.....3・示・R³・よ・R⁵・
前記と同義)・表・れ・基・示・G・炭素
(=CH-)・.....窒素(=N-)・示・L・よ・M・同
一・.....異・.....よ・れ・O-・.....
.....NR⁶-(式中・R⁶・前記と同義)・示・R¹
・よ・R²・同一・.....異・.....よ・
れ・れ水素・低級・.....
.....示・a・よ・c・同一・
・異・.....よ・れ・れ0・.....1・示
・b・よ・d・同一・.....異・.....よ・
・れ・れ0・1・2・.....3・示・.....表・れ縮
合環系化合物・.....薬理学的・許容
れ・塩。

・請求項・

一般式(I)・.....少・.....とA・よ・B・
・れ一方が 下記 条件 満足・.....請求項 1
記載・縮合環系化合物・.....薬理学的
・許容・れ・塩。

1A 式 (1)・.....式2)・.....。

2B 式 (4)・.....式6)・.....。

・請求項・

一般式(I)・.....aが1・.....つb・c・よ・d
が0・.....cが1・.....つa・b・よ・dが0・
.....A 式 (1)・.....B 式 (4)・.....式6)・
.....式4)・よ式 (6)・.....D・関・

group which is displayed with (In Formula, f to show 1, 2 or
3, as for R³ and the R⁵ description above and synonymy) is
shown, G carbon (=CH-) or shows nitrogen (=N-), L and M
may be identical or different, respectively-O- or・NR⁶-(In
Formula, as for R⁶ description above and synonymy) is
shown, R¹ and R² may be the identical or different, respective
hydrogen・lower alkyl・halogen・acyl or alkoxy is shown,
a and the c may be identical or different, Respectively, 0 or 1
are shown, b and d may be the identical or different,
respectively 0, 1 and 2 or 3 show) with fused ring system
compound・which is displayed or salt. which can be
allowed in pharmacological

[Claim 2]

In General Formula (I), fused ring system compound・
which is stated in Claim 1 to which atleast any one of A and B
satisfies below-mentioned condition or salt. which can be
allowed in pharmacological

1 A Formula (1) or is Formula (2).

2 B Formula (4) or are Formula (6).

[Claim 3]

In General Formula (I), a at 1 and b・c and d 0, or c and the
a, b and d 0 at 1, A being Formula (1), B Formula (4) or with
Formula (6), Formula (4) and in regard to D in Formula (6)
with g+h=2 and m 0 fused ring system compound・which is

g+h=2 α_m が 0 請求項2 記載・
縮合環系化合物 薬理学的・許容
・れ・塩。

・請求項4・

請求項 1・2 3 記載・縮合環系化合物・
. 薬理学的・許容・れ・塩・含医薬
組成物。

・請求項5・

糖蛋白 GPIIb/IIIa 拮抗剤 請求項4 記載・
医薬組成物。

Specification

・発明 詳細・説明・

0001・

産業上・利用分野・

本発明 新規・縮合環系化合物
薬理学的・許容・れ・塩 医薬組成物・
・よ 医薬用途・関 。

よ 詳 血栓性疾患・予防・治療等手術
時・体外循環時等 血栓形成・予防・
治療等・有用 新規・縮合環系化合物・
. 薬理学的・許容・れ・塩 医薬
組成物 よ 医薬用途・関
。

0002・

従来・技術 発明が解決・よと 課題・

血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 細胞間・よ細胞
基質間・接着・関与 群一
種 属 血/板
表面 Ca^{++} 存在下 形
成 $\alpha_{Ib} \beta_3$ と呼・れ。

血小板血 管損傷部位・粘着 とよ
. 5' -二 酸(ADP)
. 等・よ 刺激・受 と
GPIIb/IIIa 立体構造上変化
. 因子等 RGD(.
. 酸配列・含む
. と結合 (非刺激状態
GPIIb/IIIa れ と 結合)
れ 介 刺激伝達・最終段階 血小
板凝集が惹起・れ。

・れ GPIIb/IIIa れ
結合・抑制 薬剤(GPIIb/IIIa 拮抗剤)・優れ
・抗血小板剤 。

stated in Claim 2 which is or the salt. which can be allowed
in pharmacological

[Claim 4]

fused ring system compound which is stated in Claim 1, 2 or
3 or medicine composition. which includes salt which can be
allowed in pharmacological

[Claim 5]

Medicine composition. which is stated in Claim 4 which is a
sugar protein GPIIb/IIIa antagonist

[Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application]

this invention novel fused ring system compound or is
medicine composition of salt which can be allowed in
pharmacological and something regarding its medical
medicinal road. TRANSLATION STALLED

Furthermore as for details, such as prevention and treatment
of thrombic disease regarding its medical medicinal road,
novel fused ring system compound which is useful in
prevention and treatment etc of the thrombogenesis at time of
surgery and time etc of perfusion or it is medicine
composition of salt which can be allowed in
pharmacological and something.

[0002]

[Prior Art And Problems To Be Solved By The Invention]

blood platelet film sugar protein GPIIb/IIIa belongs to
integrin family which is a one kind of receptor group which
participates in glueing between cell and between cell
substrate, under Ca^{++} existing we form heterodimer in blood
platelet surface, the; $\alpha_{Ib} \beta_3$ also the; β_3 is called.

blood platelet sticking does in blood vessel injured site,
furthermore when adenosine 5' -diphosphate (ADP) and
receiving stimulus with such as thrombin, this GPIIb/IIIa
causes the change on three-dimensional structure with ,
reaches point where it connects with ligand which includes
fibrinogen and phone building brand factor or other RGD
(arginine-glycine-aspartic acid) arrangement and (With
nonstimulus state it does not connect GPIIb/IIIa with these
ligand.), through these, platelet aggregation which is a final
step of stimulus transmission is caused.

Consequently, remains to this GPIIb/IIIa and others chemical
(GPIIb/IIIa antagonist) which controls connection of ligand
can become antiplatelet agent which is superior.

0003

・ ・ ・ ・ ・ 観 点 ・ ・ ・ ・ ・ 4 - { p - ・ ・ ・ ・ ・ N - ・ ・ ・ ・ ・ }
 ・ ・ ・ ・ ・ } ・ ・ ・ ・ ・ 2 - (6 - ・ ・ ・ ・ ・ 2 - ・ ・ ・ ・ ・)
 酢 酸 (Ro43-8857) (Leo Alig et. al., Journal of
 Medicinal Chemistry, 1992, Vol. 35 (No. 23),
 4393-4407 ・ 参 照) ・ 2 - (6 - ・ ・ ・ ・ ・ 2 - ・ ・ ・ ・ ・)
 ・ ・ ・ ・ ・) ・ Gly-Asp-NH₂ 塩 酸 塩 ・ 2 - { (N -
 ・ ・ ・ ・ ・) - 2 -
 ・ ・ ・ ・ ・) - Gly-Asp(Bzy)-NH₂ (特 開 平
 4-305559 ・ 参 照) ・ 4 - ・ ・ ・ ・ ・ 4 - { 4 - ・ ・ ・ ・ ・ }
 ・ ・ ・ ・ ・) ・ ・ ・ ・ ・ 塩
 酸 塩 (特 開 平 4-334351 ・ 参 照) 等 知 ・ れ ・ ・
 ・ ・

0004

・ ・ ・ ・ ・ 抗 ・ ・ ・ ・ ・ 剤 ・ ・ ・ ・ ・ 6 - ・ ・ ・ ・ ・ 2 - ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ p - ・ ・ ・ ・ ・
 ・ (・ ・ ・ ・ ・ 酸 ・ ・ ・ ・ ・) ・ 弱 ・ ・ ・ ・ ・ が ・ ・ ・
 GPIIb/IIIa 拮 抗 作 用 ・ 示 ・ ・ ・ ・ ・ れ ・ ・ ・ ・
 ・ 程 麻 圭 子 ・ ・ 血 液 と 脈 管 ・ 第 20 卷 ・ 第 3 号 ・
 213~219 (1989) ・ 参 照 ・

0005

・ ・ ・ ・ ・ れ ・ ・ ・ ・ ・ れ 効 力 ・ 効 力 持 続 性 ・ 副
 作 用 ・ 経 口 投 与 ・ 困 難 性 等 ・ 点 ・ ・ ・ ・ ・ 必 ・ ・ ・ ・
 満 足 ・ ・ ・ ・ ・ と 言 ・ ・ ・ ・ ・ 状 況 ・ ・ ・ ・ ・

0006

・ ・ ・ ・ ・ が ・ ・ ・ ・ ・ 本 発 明 ・ 目 的 ・ ・ ・ ・ ・ よ 優 れ
 GPIIb/IIIa 拮 抗 作 用 ・ 有 ・ ・ ・ ・ ・ 新 規 ・ 化 合 物 ・ ・
 ・ 医 薬 組 成 物 ・ ・ ・ ・ ・ よ GPIIb/IIIa 拮 抗 剤 ・ 提 供
 ・ ・ ・ ・ ・ と ・ ・ ・ ・ ・

0007

課 題 ・ 解 決 ・ ・ ・ ・ ・ 手 段 ・

本 発 明 者 ・ ・ ・ ・ ・ 上 記 目 的 ・ 達 成 ・ ・ ・ ・ ・ 種 ・
 研 究 ・ 重 ・ ・ ・ ・ ・ と ・ ・ ・ ・ ・ 特 定 ・ 構 造 ・ ・ 縮
 合 環 系 化 合 物 優 れ GPIIb/IIIa 拮 抗 作 用 ・
 有 ・ ・ ・ ・ ・ 毒 性 ・ 低 ・ ・ ・ ・ ・ と 見 出 ・ ・ ・ ・ ・ 本 発 明
 完 成 ・ ・ ・ ・ ・ 至 ・ ・ ・ ・ ・

0008

即 ・ ・ ・ ・ ・ 本 発 明 ・ ・ 一 般 式 (I) :

0009

・ 化 ・

[0003]

Already, { { 4 - { (p - amidino - N - methyl benzamide) acetyl }
 - o - phenylene } dioxy } diacetic acid (Ro4 3- 8857) (Leo Al
 ig et. al., Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623,
 JMC MAR), 1992, Vol. 35 (No. 23), you refer to 4393 -
 4407), 2 - (6 - amidino - 2 - naphthyloxy) acetyl - Gly - Asp - NH₂
 acetate ・ 2 - { 6 - (N - benzyloxycarbonyl amidino) - 2
 - naphthyloxy } acetyl - Gly - Asp (Bzy) - NH₂ (You refer to
 Japan Unexamined Patent Publication Hei 4- 305559),
 4 - amidino - 4 - { (4 - carboxy cyclohexyl) amino
 carbonyl } biphenyl acetate (You refer to Japan Unexamined
 Patent Publication Hei 4- 334 351) etc has been known from
 this viewpoint.

[0004]

In addition, 6 - amidino - 2 - naphthyl - p - guanidino benzoate di
 methane sulfonate where it is an anti - thrombin agent
 (nafamostat mesilate) it is weak, shows GPIIb/IIIa antagonist
 action, it is known, { Hodohara Keiko and others, you refer to
 blood and vein ・ Vol. 20 ・ No. 3 ・ 213~219 (1989) }.

[0005]

But, as for these which from difficulty or other point of
 effectiveness ・ effectiveness retention ・ side effect ・ oral
 dosage, those which always it is satisfied it is a condition
 which cannot be said.

[0006]

Therefore, objective of this invention is medicine
 composition ・ of novel compound ・ which possesses
 GPIIb/IIIa antagonist action which is superior and to offer
 GPIIb/IIIa antagonist.

[0007]

[Means to Solve the Problems]

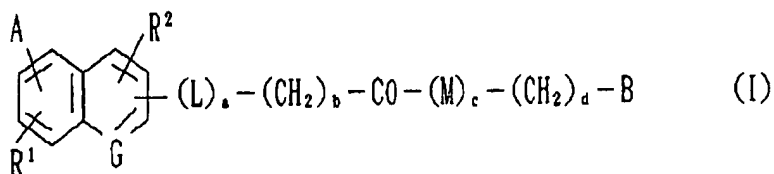
these inventors when various research is repeated in order to
 achieve the above-mentioned objective, has
 GPIIb/IIIa antagonist action where fused ring system
 compound which has the specific structure is superior, at same
 time also toxicity is low discovering, this invention it reached
 to completion.

[0008]

Namely, as for this invention, General Formula (I) :

[0009]

[Chemical Formula 8]



0010

[0010]

式中・A・式(1):

{In Formula, as for A Formula (1): }

0011

[0011]

・化9

[Chemical Formula 9]



0012

[0012]

(式中・E・水素・対・保護基・示)・表・れ
基・式2):

group・Formula which is displayed with (In Formula, E shows protecting group for hydrogen・or amidino・guanidino or amino.) (2):

0013

[0013]

・化10

[Chemical Formula 10]



0014

[0014]

(式中・E・前記と同義)・表・れ・基・式
(3):

group・or Formula which is displayed with (In Formula, as for E description above and synonymy) (3):

E-NH-(CH₂)_e - (3)E-NH-(CH₂)_e - (3)

(式中・E・前記と同義・e・0・1・2・3・示)・表・れ・基・示・B・式(4):

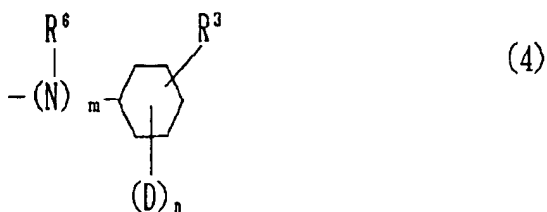
To show group which is displayed with (In Formula, as for E description above and synonymy, as for e 0, 1 and 2 or 3 are shown.), as for B the Formula (4):

0015

[0015]

・化11

[Chemical Formula 11]



0016 *

[0016]

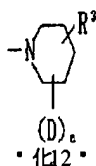
式 中 式			
In Formula, as for D Formula (i):			
g 2 h 5	.	.	.
-(Q) g -(CH ₂) h - COOR ⁵	—	—)

素 低級 示)
 R⁵ 水素 低級
 g 0 1 h
 0 1 2 3 示) 表 九 基 R³
 水素 低級
 m 0 1 h 1
 2 示 R⁶ 前記と同義) 表 九 基 式5):

Element, lower alkyl or aralkyl are shown.) As for R⁵
 hydrogen * lower alkyl * cycloalkyl or aralkyl, as for g 0 or
 1, as for h 0, 1 and 2 or 3 are shown. group * Formula which)
 with group which is displayed, as for R³ hydrogen * lower
 alkyl * halogen * acyl or alkoxy, as for m 0 or 1, as for n
 shows 1 or 2, as for R⁶ description above and synonymy)
 withis displayed (5):

0017 *

[0017]



(5)

[Chemical Formula 12]

0018 *

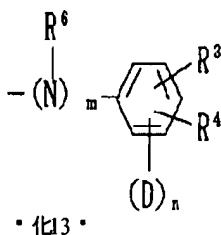
[0018]

(式中 *D *R³ *よ n 前記と同義) 表 九 基 式6):

group * Formula which is displayed with (In Formula, as for
 D *R³ and n description above and synonymy) (6):

0019 *

[0019]



(6)

[Chemical Formula 13]

0020 *

[0020]

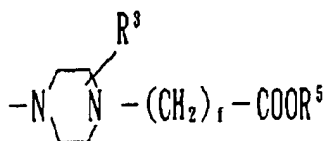
(式中 *R⁴ *水素 低級 示 D *R³ *R⁶ *m *n
 前記と同義) 表 九 基 式7):

group * or Formula which is displayed with (In Formula, R⁴
 to show hydrogen * lower alkyl * halogen * acyl or alkoxy,
 as for the D *R³ *R⁶ *m *n description above and
 synonymy) (7):

0021 *

[0021]

・化4・



0022・

(式中・f・1・2・・・・3・示・ R^3 ・よ・ R^5 ・
前記と同義)・表・れ・基・示・G・炭素
(=CH-)・窒素(=N-)・示・L・よ・M・同
一・・・・異・・・・よ・・・・れ・れ-O-・
・-NR⁶-(式中・R⁶・前記と同義)・示・R¹・
よ・R²・同一・・・・異・・・・よ・・・・れ
・れ水素・低級・・・・
・・・・示・a・よ・c・同一・・・・
異・・・・よ・・・・れ・れ0・・・・1・示・
b・よ・d・同一・・・・異・・・・よ・
れ・れ0・1・2・・・・3・示・・・・表・れ縮合
環系化合物・・・・薬理学的・許容・れ
・塩・関・・・・。

・・・本発明・・・・上記一般式)・表・れ化合物・以下化合物(I)・と・・・・薬理学的・許容・れ・塩・含薬組成物・・・・よ
・・・・医薬用途・特・糖蛋白 GPIIb/IIIa 拮抗剤・関・・・・。

0023・

本明細書中・使用・れ・・・・記号・つ・・・・以下・説明・・・・。

$R^1 \sim R^6$ ・・・・低級・・・・と・炭素数 1~6
・直鎖状・・・・分岐鎖状・・・・意味・
・。

具体的・・・・
・・・・n-・・・・t-・・・・n-・
・・・・n-・・・・2-・・・・1,1-・
・・・・1,2,2-・・・・等・挙・
・れ。

好・・・・
・n-・・・・等・・・・。

$R^1 \sim R^4$ ・・・・と・・・・素・塩素・臭
素・よ・素・意味・・・・。

0024・

$R^1 \sim R^4$ ・・・・と・・・・炭素数 1~6・
低級・・・・低級・・・・芳香
族・・・・複素環・・・・が挙・れ。

[Chemical Formula 14]

(7)

[0022]

group which is displayed with (In Formula, f to show 1, 2 or 3, as for R^3 and the R^5 description above and synonymy) is shown, G carbon (=CH-) or shows nitrogen (=N-), L and M may be identical or different, respectively-O- or -NR⁶- (In Formula, as for R^6 description above and synonymy) is shown, R^1 and R^2 may be the identical or different, respective hydrogen・lower alkyl・halogen・acyl or alkoxy is shown, a and the c may be identical or different, Respectively, 0 or 1 are shown, b and d may be the identical or different, respectively 0, 1 and 2 or 3 are shown) with fused ring system compound・which is displayed or salt which can be allowed in pharmacological regard.

In addition, this invention, compound which is displayed with the above-mentioned General Formula (I) {Below "compound (I)" with you say} or medicine composition・and its medical medicinal road which include salt which can be allowed in pharmacological, regards especially sugar protein GPIIb/IIIa antagonist.

[0023]

You explain below concerning signal which is used in this specification.

lower alkyl in $R^1 \sim R^6$, alkyl of straight chain or branched chain of carbon number 1~6 is meant.

Concretely, methyl・ethyl・propyl・isopropyl・n-butyl・isobutyl・t-butyl・n-pentyl・n-hexyl・2-methylpropyl・1,1-dimethyl propyl, you can list 1, 2 and 2-trimethylpropyl etc.

It is a preferably methyl・ethyl・propyl・isopropyl・n-butyl etc.

halogen in $R^1 \sim R^4$, fluorine・chlorine・bromine・iodine is meant.

[0024]

You can list lower alkanoyl・al lower alkanoyl・aromatic acyl・heterocyclic acyl of carbon number 1~6 as acyl in $R^1 \sim R^4$.

具体的 . . . 低級 . . . と . . .
 . . . 等 . . . 低級 . . . と . . .
 . . . 等が 芳香族 . . . と . . .
 . . . 等が 複素環 . . .
 と . . . 等が 挙 . . . れ。

好 . . . 3- . . .
 . . . p- . . . 等 . . . 。

0025

$R^1 \sim R^4$. . . と . . . 炭素数
 1~6 . . . 低級 . . . が 挙 . . . れ。

直鎖状 . . . 分岐鎖状 . . . れ . . . よ
 . . . 具体的 . . .
 . . . n- . . . t-
 . . . 等
 挙 . . . れ。

好 . . .
 . . . 等 . . . 。

0026

R^5 . . . と . . . 好 . . .
 炭素数 3~8 . . . 具体的 . . .
 . . . 等が 挙 . . . れ。

0027

$R^5 \cdot R^6$. . . と . . .
 . . . 3- . . . 4- . . .
 . . . 等が 挙 . . . れ . . .
 。

. . . 炭素数 1~6 . . .
 . (前述と同様) . . . (前述と同様) . . .
 . . . (前述と同様)等 . 置換 . れ .
 . . . よ . 。

0028

E . . .
 . . .

. . . 対 . . . 保護基と . . .

置換基 . 有 . . . よ . . . (例 .
 . . . p- . . . p- . . .
 . . . m- . . .
 . . . l- . . .
 等) .

furoyl * nicotinoyl * isonicotinoyl * thenoyl etc you can list benzoyl * toluoyl * xylo- yl * salicyloyl * Chinese * yl * naphthoyl etc, as the heterocyclic acyl, concretely, as lower alkanoyl, formyl * acetyl * propanoyl * butyryl * valeryl * hexanoyl etc, as al lower alkanoyl, the phenyl acetyl * phenyl propanoyl * phenyl butyryl etc, as aromatic acyl.

It is a preferably acetyl * propanoyl * butyryl * phenyl acetyl * 3- phenyl propanoyl * benzoyl * p- toluoyl etc.

[0025]

You can list lower alkoxy of carbon number 1~6 as alkoxy in $R^1 \sim R^4$.

It is good with whichever of straight chain or branched chain, concretely, can list methoxy * ethoxy * propoxy * isopropoxy * n- butoxy * isobutoxy * t-butoxy * pentyloxy * hexyloxy etc.

It is a preferably methoxy * ethoxy * propoxy * isopropoxy etc.

[0026]

With preferably carbon number 3~8 , concretely, you can list cyclopropyl * cyclopentyl * cyclohexyl * cyclooctyl etc as cycloalkyl in R^5 .

[0027]

You can list benzyl * phenethyl * 3- phenyl propyl * 4- phenyl butyl * benzhydryl * trityl etc as aralkyl in $R^5 \cdot R^6$.

In addition as for this aralkyl alkyl of carbon number 1~6 (Similarity to earlier description), halogen (Similarity to earlier description), optionally substitutable. withsuch as nitro * cyano * alkoxy (Similarity to earlier description)

[0028]

amidino * in E

guanidino *

As protecting group for amino,

optionally substituted aralkyl (for example benzyl * p- chloro benzyl * p- fluoro benzyl * m-trifluoromethyl benzyl and phenethyl * l- phenylethyl * benzhydryl * trityl etc),

alkanoyl (for example formyl * acetyl * propanoyl * butyryl * valeryl * hexanoyl * pivaloyl * octanoyl etc),

halo- alkanoyl (for example chloroacetyl * trifluoroacetyl etc),

alkenyl oxycarbonyl (for example allyl oxycarbonyl etc),

alkoxy carbonyl (for example methoxycarbonyl * ethoxy carbonyl * t-butoxycarbonyl * hexyloxy carbonyl etc),

acyloxy alkoxy carbonyl (for example acetoxy methyl oxycarbonyl * (1 -acetoxy ethyl) oxycarbonyl * propionyloxy methyl oxycarbonyl * pivaloyl oxy methyl oxycarbonyl * butyryl oxy methyl oxycarbonyl * isobutyryl oxy methyl oxycarbonyl etc), haloalkoxy carbonyl (for example chloro methoxycarbonyl * trichloro ethoxy carbonyl etc), optionally substituted aroyl (for example benzoyl * toluoyl * xylo- yl * naphthoyl * phthaloyl etc), optionally substituted phenyl alkanoyl (for example phenyl acetyl * 3-phenyl propanoyl * 3- (p- methoxyphenyl) propanoyl * 3- (p- chlorophenyl) propanoyl etc), optionally substituted heteroaryl carbonyl (for example nicotinoyl * isonicotinoyl * 6-chloro nicotinoyl * furyl * thenoyl etc), heteroaryl alkanoyl (for example thienylacetyl * imidazolylacetyl * furylacetyl * triazolyl acetyl * thiadiazolylpropionyl etc), optionally substituted aryloxy carbonyl (for example phenoxy carbonyl * naphthyloxy carbonyl etc), optionally substituted phenoxy alkanoyl (for example phenoxy acetyl * phenoxy propanoyl etc), optionally substituted aryl glyoxyloyl (for example phenyl glyoxyloyl * naphthyl glyoxyloyl etc), the phenyl alkoxy carbonyl which is possible to possess substituent (for example benzyloxycarbonyl * phenethyl oxycarbonyl * p- nitrobenzyl oxy carbonyl and p- methoxy benzyloxycarbonyl etc), alkyl sulfonyl (for example methyl sulfonyl * ethyl sulfonyl * propyl sulfonyl * butyl sulfonyl * pentyl sulfonyl etc), the optionally substituted aralkyl sulfonyl (for example benzyl sulfonyl * p- chloro benzyl sulfonyl * phenethyl sulfonyl * benzhydryl sulfonyl etc), optionally substituted aryl sulfonyl (for example phenyl sulfonyl * p- chlorophenyl sulfonyl * tolyl sulfonyl * xylyl sulfonyl * naphthyl sulfonyl etc) etc can be listed.

.....

等と塩).....塩等が挙げ
 られ。

0033

.....化合物I).....塩.....
 体が存在.....と.....よ 不斉炭素・基.....光
 学異性体が存在.....と.....れ.....本発明・
 範囲内.....。

0034

本発明化合物.....一般式I).....A が
 式(1).....式(2)・表れ B 式 (4).....式
 (6)・表れ化合物が好.....。

.....好.....化合物と.....一般式I).....
a=1.....つ b=c=d=0.....つ c=1.....つ
 a=b=d=0.....A 式 (1)・B 式 (4)(.....と・
 m=0).....式(6)(.....と・ m=0)・表れ.....つ
 式(i)・表れ D.....g+h=2.....化合物
 が挙げ.....れ。

0035

化合物(I).....塩.....種.....方法・合成
が.....。

例.....以下・方法が挙げ.....れ。

0036

合成法 1

0037

化15

ammonium salt etc as salt which can be allowed in the
 pharmacological when compound (I) has free carboxyl
 group.

[0033]

Furthermore, when cis・trans isomer exists in compound (I)
 or its salt, and when the optical isomer which is based on
 asymmetric carbon exists, these it is inside range of this
 invention.

[0034]

Among the compound of this invention, in General Formula
 (I), A Formula (TRANSLATION STALLED) or is displayed
 with Formula (2), B Formula (4) or compound which is
 displayed with Formula (6) is desirable.

Furthermore it is a a=1 and a b=c=d=0 as desirable
 compound, in the General Formula (I), or with c=1 and
 a=b=d=0, A Formula (1), the B Formula (4) (This time m=0)
 or is displayed with Formula (6) (This time m=0), can list
 compound which is a g+h=2 in D which at same time
 is displayed with Formula (i).

[0035]

It can synthesize compound (I) or its salt, with various
 methods.

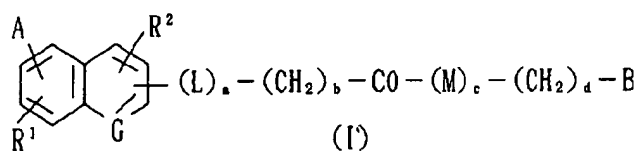
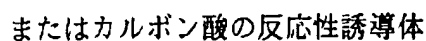
You can list method below for example .

[0036]

synthetic method 1

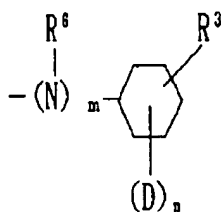
[0037]

[Chemical Formula 15]



(式中 'A'・前記 A・・・・・・・・・保護・れ・よ・・・・・示・'A'^{R¹}・R²・B・G・L・a・b・c・d・M・前記と同義)本合成法 1・・・・・式(I)・・・・・(b・0・・・・・a=b=0・c=1・d・0)・化合物・b・0・・・・・a=b=0・c=1・d=0・B が式・・・・・

• 1416 •



(式中 $m \geq 0$ 、 R^3 、 D 、 γ 、 n 、前記と同義)。

• 1417 •

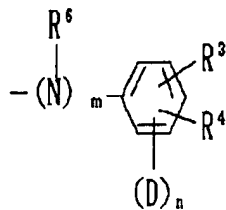
(In Formula, A aforementioned A * halogen * cyano or to show amino which is possible to be protected, as for A *R¹ * R² * B * G * L * a, b, c * d * M description above and synonymy) As for this synthetic method 1, in Formula (1) compound * of (b≠0 or a=b=0 * c=1 * d≠0) {b≠0 or a=b=0 * c=1 * d=0 * B formula: }

[Chemical Formula 16]

(4)

(In Formula, as for m 0, as for R^3 •D and n description above and synonymy)

[Chemical Formula 17]



(6)

0042

(式中 *m* = 0 *R³* *R⁴* *D* *よ* n *前記と同義) *表* れ 基 *化合物* (*b* = 0 * * * * a=b=0 *c=d=0 *B 式* :)

[0042]

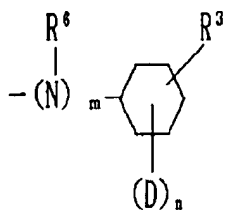
compound * of group * which is displayed with (In Formula, as for m 0, as for R³ *R⁴ *D and n description above andsynonymy) (b≠0 or a=b=0 *c=d=0 *B formula:)

0043

* 化18 *

[0043]

[Chemical Formula 18]



(4)

0044

(式中 *m* = 1 *R³* *R⁶* *D* *よ* n *前記と同義)

[0044]

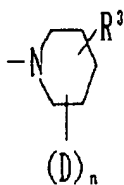
(In Formula, as for m 1, as for R³ *R⁶ *D and n description above andsynonymy)

0045

* 化19 *

[0045]

[Chemical Formula 19]



(5)

0046

(式中 *各記号* 前記と同義)

[0046]

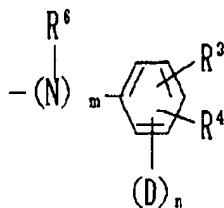
(In Formula, as for each signal description above and synonymy)

0047

* 化20 *

[0047]

[Chemical Formula 20]



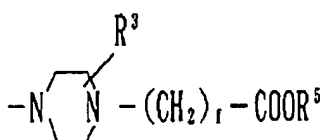
(6)

0048

(式中・m・1・R³・R⁴・R⁶・D・よ・n・前記
と同義)・

0049

・化1・



[0048]

(In Formula, as for m 1, as for R³・R⁴・R⁶・D and n
description above and synonymy) Or

[0049]

[Chemical Formula 21]

(7)

0050

(式中・各記号・前記と同義)・表・れ・基・
化合物・合成・有利・。

[0050]

It is profitable in order to synthesize compound of group
which is displayed with (In Formula, as for each signal
description above and synonymy).

0051

・化合物I)・式(II)・表・れ・
酸(以下・(・醃)・と・
・酸II)・反応性誘導体と式(III)・表・れ
・化合物(以下・化合物(III)・と・)と縮合
反応・とよ・直接的・前
駆体・經由・合成・が・。

[0051]

It can synthesize namely, compound (I) carboxylic acid
which is displayed with the Formula (II) (Below "carboxylic
acid (II)" with you say) or by reactive derivative of this
carboxylic acid (II) and compound (Below "compound (III)"
with you say) which is displayed with Formula (III)
condensation reaction doing, directly or via the precursor.

・酸II)・酸II)・反応
性誘導体と化合物(III)・仕込・量・通常等
・よ・が・必要・応・れ・他方・
1.1~3 倍用・。

carboxylic acid (II) or reactive derivative of this carboxylic
acid (II) and input amount of compound (III), it is possible to
be a equimole usually, but according to need any 1.1 - 3 times
of other it uses.

0052

・酸II)・用・と・2-
-4,6-
-1,3,5-
-1-
-N,N,N',N'-
-1-
-1-
-1-
(
(
(
N,N-
N,N-
P-(3-
)-3-

[0052]

When using carboxylic acid (II) that way, 2
-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine -o-benzotriazole -1-
yl-N,N, N',N'-tetramethyl uronium
hexafluorophosphate・benzotriazole -1-yl-oxy-tris
(pyrrolidino) phosphonium hexafluorophosphate・
benzotriazole -1-yl-oxy-tris (dimethylamino) phosphonium
hexafluorophosphate・bromo-tris (pyrrolidino)
phosphonium hexafluorophosphate・N, N- dicyclohexyl
carbodiimide・N, N- diisopropyl carbodiimide・1-(3
-dimethylaminopropyl) - 3 -ethyl carbodiimide・thio di
1 -ethyl-3- it reacts under existing of (3
-dimethylaminopropyl) carbodiimide acetate・N-

・ ・ 1- ・ ・ ・ 3-(3- ・ ・ ・ ・ ・) ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ 塩酸塩 ・ N- ・ ・ ・ ・ ・ ・ N' - (2-
 ・ ・ ・ ・ ・) ・ ・ ・ ・ ・ ・ -p- ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ 酸塩等 ・ 縮合剤 ・ 存在下 ・ 反応 ・ 行 ・ 。

0053 ・

・ ・ ・ ・ 酸(II) ・ ・ 常法 ・ よ ・ 酸無水物 ・ 活性
 ・ ・ ・ ・ 酸 ・ ・ ・ ・ 等 ・ 反応性誘導体 ・ 変換
 ・ ・ ・ ・ 用 ・ ・ ・ よ ・ 。

酸無水物と ・ ・ ・ 例 ・ ・ ・ ・ ・ 酸と ・ 無水
 物 ・ 炭酸 ・ ・ ・ ・ ・ と ・ 無水物等用
 ・ ・ れ 。

活性 ・ ・ ・ ・ と ・ ・ ・ 例 ・ ・ ・ ・ p- ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ 2,4,5- ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
 N- ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ N- ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ N- ・ ・ ・ ・ ・ 5- ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ 2,3- ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 等用
 ・ ・ れ 。

酸 ・ ・ ・ ・ と ・ ・ ・ 例 ・ ・ ・ ・ ・ 酸 ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ 酸 ・ ・ ・ 等用 ・ ・ れ 。

0054 ・

化合物(III) ・ ・ ・ ・ 中 ・ B ・ 表 ・ れ 基 ・ ・ 遊
 離 ・ ・ ・ ・ ・ 基 ・ ・ ・ ・ ・ ・ 基 ・ 含
 縮合 剤 ・ 用 ・ ・ ・ ・ ・ 酸(I)と反応 ・ ・
 ・ と ・ ・ ・ ・ ・ 基 ・ ・ ・ ・ ・ が 望 ・ ・ ・ 。

0055 ・

反応溶媒と ・ ・ ・ ・ ・ れ 場合 ・ ・ ・ ・ ・
 N,N- ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ N,N- ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ 等 ・ ・ ・ ・ れ ・ 混合溶媒が
 用 ・ れ 。

好 ・ ・ ・ 溶媒と ・ ・ ・ N,N- ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ 塩化 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
 ・ が 挙 ・ れ 。

0056 ・

通常 ・ 反応温度 ・ 約 0~100 deg C ・ ・ ・ ・ 反応
 時間 ・ 数時間~3 日間 ・ ・ ・ 。

0057 ・

・ ・ ・ ・ 上 反応 ・ ・ ・ ・ 縮合剤 ・ ・ ・ ・ ・
 ・ 酸(II) ・ 活性 ・ ・ ・ ・ 用 ・ ・ ・ と ・ ・ ・ N- ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ ・ 1- ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
 4- ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 等 ・ 反応助剤 ・ 用 ・ ・

cyclohexyl-N'- (2 -morpholino ethyl) carbodiimide *
 * jp7-p-toluenesulfonic acid salt or other condensing agent.

[0053]

carboxylic acid (II) making use of those which are converted
 to acid anhydride * active ester * acid halide or other reactive
 derivative with conventional method , is good.

As acid anhydride, of for example pivalic acid anhydride etc
 of anhydride * carbon dioxide isobutyl ester are used.

As active ester, it can use for example p- nitrophenyl ester *
 2,4,5-trichlorophenyl ester * N- hydroxy succinimide ester *
 N- hydroxy phthalimide ester * N- hydroxy-5-norbornene-2,
 3- dicarboxyimide ester etc.

As acid halide, it can use for example carbonyl chloride *
 carbonyl bromide etc.

[0054]

compound (III) free carboxyl group or includes ester group to
 group which is displayed with B among those, but when
 carboxylic acid (II) with reacting making use of condensing
 agent, it is a ester group, it is desirable.

[0055]

As reaction solvent, in which, N, N- dimethylformamide *N,
 N- dimethylacetamide * dimethyl sulfoxide * hexamethyl
 phosphoric triamide * pyridine * dioxane * tetrahydrofuran *
 acetonitrile * chloroform * methylene chloride *
 dimethoxyethane * benzene * ethylacetate * sulfolane etc, or
 it can use these mixed solvent.

As desirable solvent, you can list N, N- dimethylformamide *
 methylene chloride * tetrahydrofuran * acetonitrile.

[0056]

With usually, as for reaction temperature approximately 0 -
 100 deg C, as for the reaction time it is a several hours~3-day
 period.

[0057]

Furthermore, when using active ester of condensing agent or
 carboxylic acid (II) at time of above-mentioned reacting, N-
 methylmorpholine * 1-hydroxybenzotriazole * 4-
 dimethylamino pyridine or other reaction auxiliary agent can

が 。

酸II)・酸無水物・用・と・4-
-dimethylamino pyridine・1-hydroxybenzotriazole or other
等・反応助剤・用・が 。

酸II)・酸・用・と・
化水素捕捉剤と
炭酸水素 等・存在
下・行・が好 。

0058

酸II)・反応性誘導体中・
A'・保護・れ・よ
合成法1・適当・段階・式I)・A
保護・れ
保護・れ・変換・れ。

上記・保護基・前
述・と 。

保護基・
必要・応・脱離・が 。

脱離方法と・水素添加・酸分解・塩基分
解・加水分解が挙・れ。

れ・常法・条件・行・よ 。

0059

以下・酸II)・反応性誘導
体化合物(III)と・反応後・生成物・段階・
反応前・酸II)・段階・上
記A'・A・変換方法・記 。

後者・場合・酸II)・
変換・他・当該・基・保護・
低級・体
変換 。

変換・れ・必要・応
保護・基・保
護・低級・体
場合・酸II)・変換・化
合物(III)と・反応・供・が 。

酸II)・必要・応・反
応性誘導体・変換・化合物(III)と・反
応・供・よ・と・前述・通 。

0060

方法 a

れ・A'・A
変換・方法 。

be used.

When using acid anhydride of carboxylic acid (II), 4
-dimethylamino pyridine・1-hydroxybenzotriazole or other
reaction auxiliary agent can be used.

When using acid halide of carboxylic acid (II), it is desirable
to do under triethylamine・pyridine・picoline・sodium
hydrogen carbonate or other existing as hydrogen halide
scavenger.

[0058]

carboxylic acid (II) or halogen・cyano・optionally
protected amino which is a A' in reactive derivative
with suitable step of synthetic method 1, amidino・
guanidino・which is a A of Formula (I) amidino・which is
protected is converted to guanidino which is protected.

protecting group of above-mentioned amino・amidino・
guanidino is aforementioned sort.

In addition, protecting group of amidino・guanidino・amino
according to need removal is possible.

As removal method, you can list hydrogenated・acidolysis・
base disassembly or hydrolysis.

It should have done these with condition of conventional
method.

[0059]

Below, carboxylic acid (II) or reactive derivative and
compound (III) with conversion method to A is inscribed
from step・of product after reacting or, above-mentioned
A' with step of carboxylic acid (II) before reacting.

Furthermore, in case of the latter, after making that lower
alkyl ester body in order to protect besides and this said
carboxyl group which can be converted even with while it is a
carboxylic acid (II) even it can convert.

As for amidino or guanidino which is converted according to
need after protecting, in addition, when it makes that lower
alkyl ester body in order to protect carboxyl group after
converting to carboxylic acid (II), compound (III)
with offering/accompanying is possible to reaction.

Furthermore, as for carboxylic acid (II) after converting to
reactive derivative of the according to need, compound (III)
with fact that it is possible to offer to reaction is
aforementioned sort.

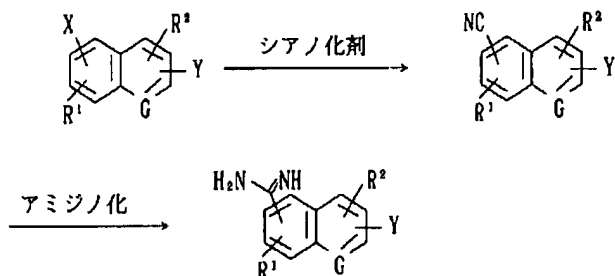
[0060]

method a

This is method which converts halogen・amino・cyano of
A' to amidino of A.

0061 *

・化22・



[0061]

[Chemical Formula 22]

0062 *

式中 X (前述と同様)
 ・示 ・ Y 式(ii): -(L)_a -(CH₂)_b -CO-(M)_c
 -(CH₂)_d -B (ii)(式中 各記号 前記と同義) 表
 ・れ 基 式(iii): -(L)_a -(CH₂)_b -COOR⁷
 (iii)(式中 L^a b 前記と同義 R⁷ 水
 素 低級 (前述と同様)) 表
 基 示 ・ G R¹ よ R² 前記と同義 .

[0062]

{In Formula, X halogen (Similarity to earlier description) or to show amino, Y Formula (ii) group or Formula which is displayed with:- (L)_a -(CH₂)_b -CO- (M)_c -(CH₂)_d -B (ii) (In Formula, as for each signal description above and synonymy) (iii) to show group which is displayed with:- (L)_a -(CH₂)_b -COOR⁷ (iii) (In Formula, as for L^a a, b description above and being synonymous, as for R⁷ hydrogen or lower alkyl (Similarity to earlier description)), as for G R¹ and R² description above and synonymy. }

0063 *

・ 化 つ . . 説明

上記 式 X が 場合 金属 . . 化合物 用 . 置換反応 体 得 . .

[0063]

First, you explain concerning cyanation.

When X is halogen with above-mentioned formula, nitrile body is obtained with substitution reaction which uses metal cyanide compound.

金属 . . 化合物と 化第一銅
 ・化 化 等 用

As metal cyanide compound, cuprous cyanide potassium cyanide sodium cyanide etc is used.

反応溶媒 . 1,3- 2-
 N,N- N- 2-
 ・等 用

1 and 3 -dimethyl -2- imidazolidinone N, N-dimethylformamide N- methyl -2- pyrrolidone etc it uses reaction solvent.

反応温度 室温~約 250 deg C . 反応時間
 数時間~3 日間 好 約 0~230 deg
 C . . 数時間~1 日間

As for reaction temperature with room temperature~ approximately 250 deg C, as for the reaction time with several hours~3-day period, with preferably approximately 80 - 230 deg C, it is a several hours~1 day.

0064 *

X が 場合 変換 Sandmeyer
 反応 行 . .

[0064]

When X is amino, it converts to cyano with Sandmeyer reaction.

原料 体 塩酸 硫酸等 塩 亜硝酸 .
 化 塩 と
 れ 金属 . . 化合物 加 体 得 . .

diazotization doing hydrochloric acid sulfuric acid or other salt of amine of starting material with sodium nitrite, it makes diazonium salt, it obtains nitrile body in this including the metal cyanide compound.

金属 . . 化合物と 化第一銅

As metal cyanide compound, it can use cuprous cyanide .

・化・・・・・・化・・・・・・等が好・・・・
用・れが・・・・化・・・・と・・・・化・・・・
・・・・硫酸・・・・塩化・・・・等と 錯体・
用・・・・が・・・・。

反応溶媒・水が好・・・・が 必要・応・・・・
・・・・・・等水と
一緒・用・・・・よ。

・・・・化水素・発生・防・・・・・金属・・・・
化合物・加・・・・・炭酸・・・・・中和・
・・・・金属・・・・化合物・炭酸・・・・・緩衝
液・用・・・・。

反応温度・室温以下・好・・・・氷冷下・・・・
・反応時間・約 0.5~5 時間・・・・。

最終的・・・・約 40~60 deg C ・約 0.5~1 時間加熱
・・・・反応・終了・・・・。

0065・

次・・・・化・つ・・・・説明・・・・。

・れ・・・・体・・・・・・体・
経・公知・方法・準・・・・行・・・・が・・・・
(Organic Functional Group Preparations, III,
Academic, Chapter 6・・・・・Leo Alig et. al.,
Journal of Medicinal Chemistry 1992,
Vol.35(No.23), 4393-4407 ・参照)。

0066・

・・・・体・経・方法・・・・・・体・塩
化水素・臭化水素等・・・・化水素・存在
下・当量~大過剰・・・・・・
・・・・・・等・・・・・・反応・・・・
・・・・とよ・・・・体・得・・・・。

必要・応・・・・・・等 脂肪族・・・・
・・・・・・塩化・・・・等・・・・
化炭化水素・・・・等・非・・・・性溶媒・
用・・・・よ。

反応温度・約-10~+30 deg C ・反応時間・数
時間~2 日間・・・・。

好・・・・氷冷下~室温・・・・約 8~15 時間・・・・
。

次・得・れ・・・・体・・・・・・反応・
・・・・とよ・・・・体・得・・・・。

溶媒と・・・・・・
・等・・・・・・等 脂肪
族・・・・・・塩化・・・・等・
・・・・化炭化水素・・・・等・非・・・・性
溶媒・N,N-・・・・
・・・・等・用・・・・。

potassium cyanide ・ sodium cyanide etc desirably, but you
can use also complex of potassium cyanide and nickel
cyanide ・ nickel sulfate ・ nickel chloride etc.

reaction solvent water is desirable, but according to need
tetrahydrofuran ・ dioxane ・ ethanol etc it is possible to use
for water and simultaneous.

In order to prevent occurrence of hydrogen cyanide, before
adding the metal cyanide compound, it neutralizes with
sodium carbonate, uses sodium carbonate buffer of metal
cyanide compound.

As for reaction temperature with room temperature or less ・
preferably under ice cooling , as for reaction time they
are approximately 0.5 - 5 hours.

finally approximately 0.5 - 1 hour heating with approximately
40 -60 deg C, ends reaction.

[0065]

Next, you explain concerning amidino conversion.

It does this it is possible according to known method
which passes imidate body or thio carbamoyl body, (organic
Functional Group Preparations, III, Academic, Chapter 6 ・
or Leo Alig et. al., Journal of Medicinal Chemistry (0022 -
2623, JMC MAR) 1992, Vol.35 (No.23), you refer to 4,393
-4407).

[0066]

With method which passes imidate body, in nitrile body, the
imidate body is obtained under existing of hydrogen
chloride ・ hydrogen bromide or other hydrogen halide,
methanol ・ ethanol ・ propanol ・ butanol or other alcohol of
the equivalent~large excess by reacting.

Making use of according to need diethyl ether or other
aliphatic ether ・ chloroform ・ methylene chloride or other
halogenated hydrocarbon ・ benzene or other aprotic solvent it
is good.

As for reaction temperature approximately - 10 - with + 30
deg C, as for the reaction time it is a several hours~2 day.

With preferably under ice cooling~room temperature, they are
approximately 8 - 15 hours.

amidino body is obtained by ammonia reacting to imidate
body which is acquired next.

As solvent, methanol ・ ethanol ・ propanol or other alcohol ・
diethyl ether or other aliphatic ether ・ chloroform ・
methylene chloride or other halogenated hydrocarbon ・
benzene or other aprotic solvent and N, N-
dimethylformamide ・ dimethyl sulfoxide etc are used.

・ ・ ・ ・ 等 ・ 用 ・ ・ 。

・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ と 反 応 ・ 塩 化 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
共 存 ・ ・ ・ ・ ・ が 好 ・ ・ ・ ・ 。

反 応 温 度 ・ 約 -10 ~ +100 deg C ・ 反 応 時 間 ・
数 時 間 ~ 20 時 間 ・ ・ ・ ・ 。

好 ・
・ ・ 溶 媒 中 ・ 約 50 ~ 80 deg C ・ 数 時 間 ・ 反 応 ・
行 ・ 。

0067 ・

・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 体 ・ 経 ・ 方 法 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 体
・
・ ・ ・ ・ ・ 等 ・ 溶 媒 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 混 合 溶 媒
中 ・ 硫 化 水 素 ・ 反 応 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 体
・ 得 ・ 。

反 応 温 度 ・ 氷 冷 下 ~ 室 温 ・ 反 応 時 間 ・ 約 5 時 間
~ 1 日 間 ・ 好 ・ ・ ・ ・ 室 温 ・ 約 10 ~ 20 時 間 ・ ・
・ 。

次 ・ ・ 得 ・ れ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 体 ・ ・ ・ ・ ・
・
よ 化 ・ ・ ・ ・ ・ 臭 化 ・ ・ ・ ・ ・ 等 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
・ 反 応 ・ ・ ・ ・ 。

反 応 温 度 ・ 約 50 ~ 100 deg C ・ 反 応 時 間 ・ 約
0.5 ~ 10 時 間 ・ ・ ・ ・ 。

・ ・ ・ 得 ・ れ 中 ・ 間 体 ・ 単 離 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 単 離
・
塩 化 ・ ・ ・ ・ ・ 等 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 誘 導 体 ・ 反 応
・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 体 ・ 得 ・ 。

溶 媒 と ・
・ 等 ・
等 ・ 用 ・ ・ 。

好 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 溶 媒 中 ・
酢 酸 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ と 反 応 ・ 行 ・ 。

反 応 温 度 ・ 約 50 ~ 100 deg C ・ 反 応 時 間 ・ 数 時
間 ~ 10 時 間 ・ ・ ・ ・ 。

0068 ・

方法 b

・ れ ・ A ' ・ 保 護 ・ れ ・ ・ ・ ・ ・ よ ・ ・ ・ ・ ・ A ' ・
・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 変 換 ・ ・ ・ 方 法 ・ ・ ・ ・ 。

0069 ・

・ 化 23 ・

It is desirable ammonium chloride to coexist to reaction with this ammonia.

As for reaction temperature approximately - 10 - with + 100 deg C, as for the reaction time it is a several hours~20 hour.

In preferably methanol ・ ethanol or propanol solvent, it does with reaction of approximately 50 -80 deg C ・ several hours.

[0067]

With method which passes thio carbamoyl body, in nitrile body, the pyridine ・ triethylamine ・ N, N- dimethylformamide or other solvent ・ or in mixed solvent of these, hydrogen sulfide reacting, you obtain the thio carbamoyl body.

As for reaction temperature as for under ice cooling~room temperature ・ reaction time they are approximately 10 - 20 hour with approximately 5 hours~1 day ・ preferably room temperature.

Next, in thio carbamoyl body which is acquired, in acetone ・ dioxane ・ tetrahydrofuran or other solvent, iodide methyl ・ ethyl bromide or other alkyl halide it reacts.

As for reaction temperature as for approximately 50 - 100 deg C ・ reaction time they are approximately 0.5 - 10 hours.

Isolating intermediate which is acquired here, or without isolating, the ammonia ・ or ammonium acetate ・ ammonium chloride or other ammonia derivative reacting, you obtain amidine body.

As solvent, methanol ・ ethanol ・ propanol or other alcohol ・ N, N- dimethylformamide etc is used.

In preferably methanol or ethanol solvent, it does with reaction with ammonium acetate.

As for reaction temperature as for approximately 50 - 100 deg C ・ reaction time it is a several hours~10 hours.

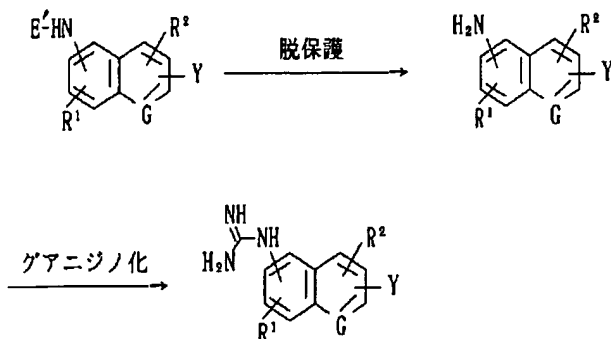
[0068]

method b

This is method which converts optionally protected amino of A' to guanidino of A.

[0069]

[Chemical Formula 23]



[0070]

式中「E'」は保護基(前述と同様)を示す。
G・Y・R¹はR²前記と同義。

[0071]

保護基の脱保護は、前述の如く常法により行なう。

[0072]

次に、変換は、
酸等を用いて公知の方法で行なう。
(T. Nakayama et al., Chem. Pharm. Bull. Vol.41(1), 117-125 (1993) or A. E. Miller et. al., Synthesis 1986, 777-779 参照)。

例として、原料として塩酸・硫酸等の塩と反応して得る場合、溶媒として等を用いる。

反応温度は約60~80 deg C、反応時間は数時間~1日間。

[0073]

上記製造方法は、基保護による脱保護、酸化、加水分解、必要に応じて常法により行なう。

[0074]

合成法2

[0075]

式24

[0070]

{In Formula, E' to show protecting group (Similarity to earlier description) of amino, as for the G・Y・R¹ and R² description above and synonymy. }

[0071]

First, as though it is an earlier description, it does deprotection of amino protecting group, with conventional method it is possible.

[0072]

As for converts to following guanidino, is possible making use of cyanamide・formamidine sulfonic acid or amino imino methane sulfonic acid etc, according to known method, (T. Nakayama et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin (0009 - 2363, CPBTAL) Vol.41 (1), 117 - 125 (1993), or A. E. Miller et. al., Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) you refer to 1,986,777 - 779).

cyanamide reacting to hydrochloric acid・sulfuric acid or other salt of amine of for example starting material, when you obtain guanidino body, it uses methanol・ethanol or other alcohol as solvent.

As for reaction temperature as for approximately 60 - 80 deg C・reaction time it is a several hours~1 day.

[0073]

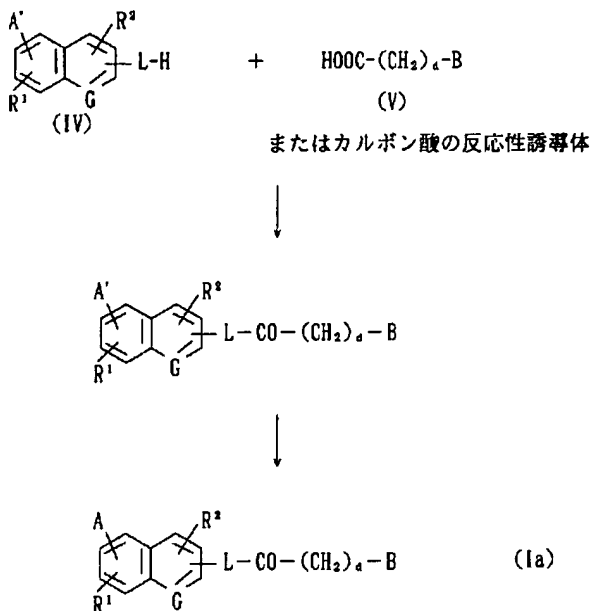
In above-mentioned manufacturing method, it does esterification of protection and the deprotection・carboxylic acid of amino group and hydrolysis of ester, with according to need conventional method it is possible.

[0074]

synthetic method 2

[0075]

[Chemical Formula 24]



0076

(式中「A'・A'・B・G・L・R¹・R²・d」前記と同義)

本合成法 2 式(1) (a=1・b=c=0・d≠0) 化合物(Ic) 合成 有利。

特 式(Ic) d=0 と B 式 :

[0076]

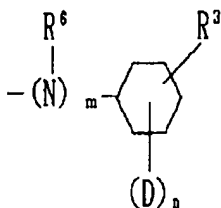
(In Formula, as for A'・A'・B・G・L・R¹・R²・d description above and synonymy)

This synthetic method 2 is profitable in order to synthesize compound (Ic) of (a=1・b=c=0・d≠0) in Formula (1).

In addition in especially type (Ic) {At time of d=0, B formula: }

0077

化25



[0077]

[Chemical Formula 25]

0078

(式中「m・0・R³・R⁶・D・m・よ・n」前記と同義)。

0079

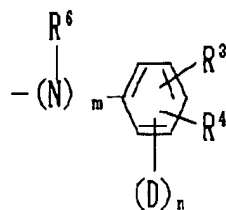
化26

[0078]

(In Formula, as for m・0, as for R³・R⁶・D・m and n description above and synonymy) Or

[0079]

[Chemical Formula 26]



(6)

0080

(式中 $m=0$ 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 D 、 m 、 n 前記と同義)

・表・れ・基・化合物・合成・有利・

合成・式(IV)・表・れ化合物・(V)・表・れ・酸・反応性誘導体と反応・

上記・反応・仕込・量・反応溶媒・反応温度・反応時間等・反応条件・合成法 1・準・

・ A' ・ A ・変換等・合成法 1・準・

0081

合成法 3

0082

・化27

[0080]

(In Formula, as for $m=0$ 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 D 、 m and n description above and synonymy)

So it is profitable in order to synthesize compound of group which is displayed.

Synthesis reacts compound which is displayed with Formula (IV) and carboxylic acid which is displayed with Formula (V) or reactive derivative.

input amount・reaction solvent・reaction temperature・reaction time or other reaction condition in above-mentioned reacting corresponds to synthetic method 1.

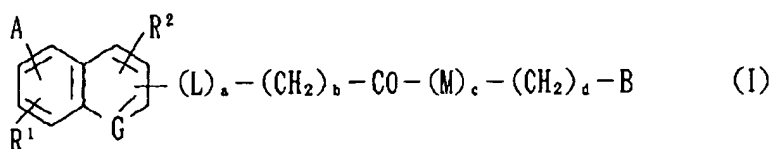
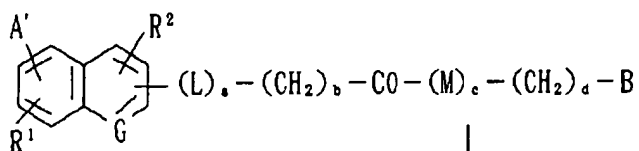
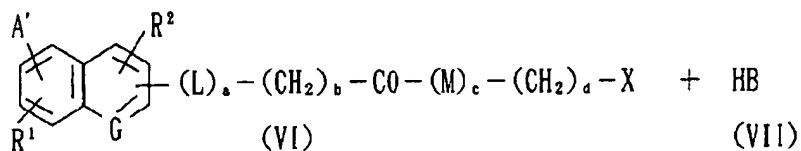
In addition, also conversion etc to A corresponds to synthetic method 1 from A' .

[0081]

synthetic method 3

[0082]

[Chemical Formula 27]



0083

(式中 *X * * * * * 示 * 'A *A' *B *G *L *
R¹ *R² *a *b *c *よ d * 前記と同義)

[0083]

(In Formula, X to show halogen, as for A * A'; *B *G *
L *R¹ *R² * a, b, c and the d description above and
synonymy)

0084

本合成法(3) * 式I) * * * * * d * 0 *B 数 : *

[0084]

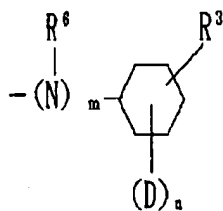
As for this synthetic method (3), in Formula (I), {d≠0 *B
formula: }

0085

化28

[0085]

[Chemical Formula 28]



(4)

0086

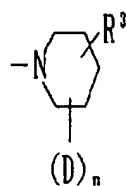
(式中 *m * 1 *R³ *R⁶ *D *よ n * 前記と同
義)

[0086]

(In Formula, as for m 1, as for R³ *R⁶ *D and n description
above andsynonymy)

0087 *

化29 *



(5)

[0087]

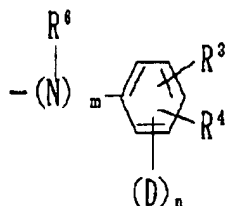
[Chemical Formula 29]

0088 *

(式中 * 各記号 * 前記と同義)

0089 *

化30 *



(6)

[0088]

(In Formula, as for each signal description above and synonymy)

[0089]

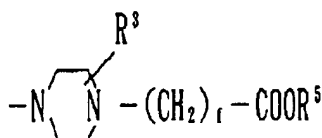
[Chemical Formula 30]

0090 *

(式中 * m * 1 * R^3 * R^4 * R^6 * D * よ n * 前記と同義) * * * *

0091 *

化31 *



(7)

[0090]

(In Formula, as for m 1, as for R^3 * R^4 * R^6 * D and n description above and synonymy) Or

[0091]

[Chemical Formula 31]

0092 *

(式中 * 各記号 * 前記と同義) * 表 * れ * 基 * 化合物 * 合成 * * * * 有利 * * * * 。

合成 * 式(VI) * 表 * れ * * * * 化合物 * 式(VII) * 表 * れ * 化合物と * 反応 * * * * 。

両者 * 仕込 * 量 * 通常等 * * * * よ * が * 必要 * 応 * * * * れ * 他方 * 1.1~3 倍用 * * * * 。

0093 *

[0092]

It is profitable in order to synthesize compound of group * which is displayed with (In Formula, as for each signal description above and synonymy).

Synthesis reacts halogen compound which is displayed with Formula (VI) and compound which is displayed with Formula (VII).

input amount of both, it is possible to be a equimole usually, but the according to need any 1.1 - 3 times of other it uses.

[0093]

反応溶媒と . . . N,N- . . .
 N,N- . . .
 . . . 酢酸 . . . 等用 . . .
 . . . 化水素 補足剤と . . .
 . . . 炭酸水素 . . .
 . . . 等存在 . . . 才好 . . .

反応温度 0~150 deg C 好 . . . 常温~100
 deg C 行 . . . れ。

. . . 反応時間 数時間~3 日間 好 . . . 一日
 以内 行 . . . れ。

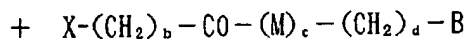
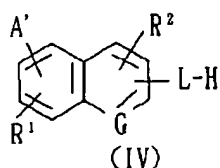
. . . A' . . . A . . . 変換等 合成法 1 準 .
 . . .

0094 .

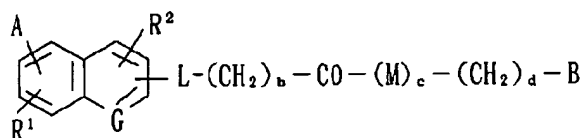
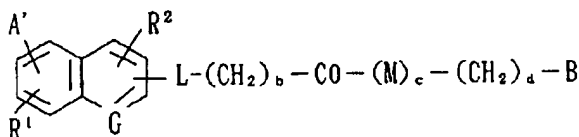
合成法 4

0095 .

. 化 32 .



(VII)



0096 .

(式中 X . . . 示 残 . . . 各記号 前
 記と同義)

As reaction solvent, making use of N, N-
 dimethylformamide * N, N- dimethylacetamide * dimethyl
 sulfoxide * pyridine * tetrahydrofuran * dioxane *
 benzene * ethylacetate * dimethoxyethane etc, in addition,
 triethylamine * pyridine * picoline * sodium hydrogen
 carbonate etc it is desirable as trapping agent of hydrogen
 halide, to exist.

reaction temperature is done with 0 - 150 deg C * preferably
 ambient temperature~100 deg C.

In addition reaction time is done within several hours~3-day
 period * preferably one day.

In addition, conversion etc to A corresponds to synthetic
 method 1 from A's.

[0094]

synthetic method 4

[0095]

[Chemical Formula 32]

[0096]

(In Formula, X to show halogen, as for remaining each signal
 description above and synonymy)

本合成法(4)は式I)の(a≠0、b≠0)の化合物の合成に有利である。

0097

合成は式VIII)の表れ化合物と式(IV)の表れ化合物と反応する。

上記の反応は仕込量、反応溶媒、反応温度、反応時間等、反応条件、合成法3に準ずる。

A'はAの変換等、合成法1に準ずる。

0098

一般式(I)のLがMが-NR⁶の表れとR⁶が低級窒素導入原料化合物(III)の化合物(IV)の段階で縮合生成物段階で常法に従って行われる。

縮合生成物中-CONH-、-NHCO-、-CONR⁶-、-NR⁶CO-の変換と水素化、水素化塩基存在下で低級化合物の反応が行われる。

0099

上記合成法1~4は合成される化合物以下に示され、限定される。

0100

合成法1は合成される化合物以下に示される。

化合物(1)2-6-(4-)

化合物(2)2-6-(4-)

化合物(3)2-(N-t-6-(4-))

化合物(4)2-6-N-(4-)-N-

化合物(5)2-6-(4-)

化合物(6)2-(N-)

This synthetic method (4) is profitable in order to synthesize compound of (a≠0、b≠0) in Formula (I).

[0097]

Synthesis reacts halogen compound which is displayed with Formula (VIII) and compound which is displayed with Formula (IV).

input amount、reaction solvent、reaction temperature、reaction time or other reaction condition in above-mentioned reacting corresponds to synthetic method 3.

In addition, conversion etc to A corresponds to synthetic method 1 from A'.

[0098]

When L or M of General Formula (I) displaying -NR⁶-, introduction to nitrogen of lower alkyl or aralkyl which R⁶ displays, compound of starting material (III) or with step of compound (IV), with step of product which in addition condenses these, does these in accordance with conventional method it is possible.

When in for example condensation product -CONH-、-NHC O- converting to -CONR⁶-、-NR⁶CO-, under existing of the sodium hydride or potassium hydride or other base, halogenated lower alkyl or halogenation aralkyl can be done by fact that it reacts.

[0099]

exemplary compound which is synthesized with above-mentioned synthetic method 1~4 is shown below, but it is not something which is limited in these.

[0100]

You can list those below as compound which is synthesized with the synthetic method 1.

compound (1) 2-amidino-6-{{(4-carboxy cyclohexyl) amino carbonyl} methoxy} naphthalene

compound (2) 2-amidino-6-{{(4-methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl} methoxy} naphthalene

compound (3) 2-(N-t-butoxycarbonyl amidino)-6-{{(4-carboxy cyclohexyl) amino carbonyl} methoxy} naphthalene

compound (4) 2-amidino-6-{{N-(4-carboxy cyclohexyl)-N-methylamino carbonyl} methoxy} naphthalene

compound (5) 2-amidino-6-{{(4-carboxy piperidino) carbonyl} methoxy} naphthalene

compound (6) 2-(N-benzyloxycarbonyl amidino)-6-{{(4-

化合物(7)2-	-6- (4- (methoxycarbonyl piperidino) carbonyl) methoxy } naphthalene
化合物(8)2-	-6- (4- (4-carboxymethyl piperidino) carbonyl) methoxy } naphthalene compound (9) 2
化合物(9)2-	-6- (4- (4-methoxycarbonyl methyl piperidino) carbonyl) methoxy } naphthalene
化合物(10)2-	-6- (4- (4-carboxymethyl piperidino) carbonyl) methoxy } naphthalene
化合物(11)2-	-6- (4- (4-carboxymethyl piperazino) carbonyl) methoxy } naphthalene
化合物(12)2-(N-	(N-benzyloxycarbonyl amidino) - 6- (4-methoxycarbonyl methyl piperazino) carbonyl) methoxy } naphthalene
化合物(13)2-	-6- (4- (4-methoxycarbonyl methyl piperazino) carbonyl) methoxy } naphthalene
化合物(14)2-	-6- (4- (2-carboxy ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl } naphthalene
化合物(15)2-	-6- (4- (2-ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl } naphthalene
化合物(16)2-	-6- (N- (4- (2-carboxy ethyl) cyclohexyl) -N- methylamino carbonyl) } naphthalene
化合物(17)2-	-6- (4- (4-carboxymethyl cyclohexyl) amino carbonyl) } naphthalene compound (18) 2
化合物(18)2-	-6- (4- (3-carboxy propyl) piperidino) carbonyl } naphthalene compound (19) 2
化合物(19)2-	-6- (4- (carboxy methoxy) piperidino) carbonyl } naphthalene
化合物(20)2-	-6- (4- (2-carboxy ethyl) anilino carbonyl) } naphthalene
化合物(21)2-	-6- (4- (carboxy methoxy) anilino carbonyl) } naphthalene
化合物(22)2-	-6- (4- (carboxy methoxy) -N- methyl anilino carbonyl) } naphthalene
化合物(23)2-	-6- (3,4- bis (carboxy methoxy) anilino carbonyl) } naphthalene
化合物(24)2-	-6- (3,4- bis (carboxy methoxy) -N- methyl anilino carbonyl) } naphthalene
化合物(25)2-	-6- (3,4- bis (t-butoxycarbonyl) -N- methyl anilino carbonyl) } naphthalene

化合物(26)2- -6-3,4- (t- methoxy)-N- methyl anilino carbonyl } naphthalene	compound (26) 2 -amidino-6- {3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl } naphthalene
化合物(27)2- -6-4-(t- methoxy)-N- methyl anilino carbonyl } naphthalene	compound (27) 2 -amidino-6- {4 - (t-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl } naphthalene
化合物(28)2-(N- -6-4-((carboxy methoxy) anilino carbonyl } naphthalene	compound (28) 2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - {4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl } naphthalene
化合物(29) -2- -6-4- trans -2- amidino-6- { (4 -carboxy methoxy cyclohexyl) amino carbonyl } naphthalene	compound (29) trans -2- amidino-6- { (4 -carboxy methoxy cyclohexyl) amino carbonyl } naphthalene
化合物(30) -2- -6-4-t- trans -2- amidino-6- { (4 -t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl } naphthalene	compound (30) trans -2- amidino-6- { (4 -t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl } naphthalene
化合物(31)2- -6-4-(2- phenoxy carbonyl } naphthalene	compound (31) 2 -amidino-6- {4 - (2 -carboxy ethyl) phenoxy carbonyl } naphthalene
化合物(32)2- -6-4-(phenoxy carbonyl } naphthalene	compound (32) 2 -amidino-6- {4 - (carboxy methoxy) phenoxy carbonyl } naphthalene
化合物(33)2- -6-4- (4 -carboxy methoxy piperidino) carbonyl } methyl } naphthalene	compound (33) 2 -amidino-6- { (4 -carboxy methoxy piperidino) carbonyl } methyl } naphthalene
化合物(34)2- -6-4-t- (4 -t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl } methyl } naphthalene	compound (34) 2 -amidino-6- { (4 -t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl } methyl } naphthalene
化合物(35)2-(N- -6-4- (N- benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - { (4 - (carboxy methoxy piperidino) carbonyl } methyl } naphthalene	compound (35) 2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - { (4 - (carboxy methoxy piperidino) carbonyl } methyl } naphthalene
化合物(36)2- -6-4- (4 -carboxymethyl piperidino) carbonyl } methyl } naphthalene compound (37) 2 -amidino-6- { (4 -carboxymethyl cyclohexyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene	compound (36) 2 -amidino-6- { (4 -carboxymethyl piperidino) carbonyl } methyl } naphthalene compound (37) 2 -amidino-6- { (4 -carboxymethyl cyclohexyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene
化合物(38)2- -6-4-t- (4 -t-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene	compound (38) 2 -amidino-6- { (4 -t-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene
化合物(39)2- -6-4- (4 -carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene	compound (39) 2 -amidino-6- { (4 -carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene
化合物(40)2- -6-4- (4 -methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene	compound (40) 2 -amidino-6- { (4 -methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene
化合物(41)2- -6-4- (4 -carboxy cyclohexyl) methyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene	compound (41) 2 -amidino-6- { (4 -carboxy cyclohexyl) methyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene
化合物(42)2- -6-2-4- (4 -carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } ethyl } naphthalene	compound (42) 2 -amidino-6- { 2 - { (4 -carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } ethyl } naphthalene
化合物(43)2- -6-2-4- (4 -carboxymethyl	compound (43) 2 -amidino-6- { 2 - { (4 -carboxymethyl

piperidino) carbonyl } ethyl } naphthalene

compound (44) 2 -amidino-6- { 2 - {(4 -carboxy piperidino) carbonyl } ethyl } naphthalene

compound (45) 2 -amidino-6- { 3 - {(4 -carboxy piperidino) carbonyl } propyl } naphthalene compound (46) 2 -amidino-6- { 2 - {(4 -carboxymethyl piperazino) carbonyl } ethyl } naphthalene

compound (47) 2 - {(4 -carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } - 6 -guanidino naphthalene

compound (48) 2 - { 4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl } - 6 -guanidino naphthalene

compound (49) 2 - { 3 and 4 -bis (carboxy methoxy) anilino carbonyl } - 6 -guanidino naphthalene compound (50) 2 - (2 -aminoethyl) - 6 - { 4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl } naphthalene

compound (51) 2 - (2 -aminoethyl) - 6 - { 3 and 4 -bis (carboxy methoxy) anilino carbonyl } naphthalene

compound (52) 2 - (2 -aminoethyl) - 6 - {(4 -carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (53) trans-6-amidino -2- {(4 - (2 -carboxy ethyl) cyclohexyl } amino carbonyl } quinoline

compound (54) trans-6-amidino -2- {(4 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl } amino carbonyl } quinoline

compound (55) trans-7-amidino -2- {(4 - (2 -carboxy ethyl) cyclohexyl } amino carbonyl } quinoline

compound (56) trans-7-amidino -2- {(4 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl } amino carbonyl } quinoline

compound (57) 6 -amidino -2- { 4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl } quinoline

compound (58) 7 -amidino -2- { 4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl } quinoline

compound (59) 6 -amidino -2- { 4 - (2 -carboxy ethyl) phenoxy carbonyl } quinoline

compound (60) 6 -amidino -2- { 4 - (2 -carboxy ethyl) anilino carbonyl } quinoline

compound (61) 7 -amidino -2- { 4 - (2 -carboxy ethyl) anilino carbonyl } quinoline

compound (62) 6 -amidino -2- { 3 and 4 -bis (carboxy

化合物(63)	trans-6-amidino-2-((4-carboxy methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline
化合物(64)	trans-6-amidino-2-((4-t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline
化合物(65)	trans-7-amidino-2-((4-carboxy methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline
化合物(66)	trans-7-amidino-2-((4-t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline
0101	[0101]
合成法 2 合成される化合物と以下が挙げられる。	You can list those below as compound which is synthesized with the synthetic method 2.
化合物(67)2-6-4-(4-(carboxy methoxy) benzoyl oxy) naphthalene	compound (67) 2-amidino-6-{4-(carboxy methoxy) benzoyl oxy} naphthalene
化合物(68)2-6-4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy} naphthalene	compound (68) 2-amidino-6-{4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy} naphthalene
化合物(69)2-6-4-(t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy} naphthalene compound (70) 2-amidino-6-{4-(benzyloxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy} naphthalene	compound (69) 2-amidino-6-{4-(t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy} naphthalene compound (70) 2-amidino-6-{4-(benzyloxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy} naphthalene
化合物(71)2-(N-benzyloxycarbonyl amidino)-6-{4-(carboxy methoxy) benzoyl oxy} naphthalene	compound (71) 2-(N-benzyloxycarbonyl amidino)-6-{4-(carboxy methoxy) benzoyl oxy} naphthalene
化合物(72)2-6-3,4-bis(carboxy methoxy) benzoyl oxy} naphthalene	compound (72) 2-amidino-6-{3 and 4-bis(carboxy methoxy) benzoyl oxy} naphthalene
化合物(73)2-5-bromo-6-4-(carboxy methoxy) benzoyl oxy} naphthalene compound (74) 2-amidino-6-{4-(carboxy methoxy) benzoyl amino} naphthalene	compound (73) 2-amidino-5-bromo-6-{4-(carboxy methoxy) benzoyl oxy} naphthalene compound (74) 2-amidino-6-{4-(carboxy methoxy) benzoyl amino} naphthalene
化合物(75)2-6-4-(carboxy methoxy) benzoyl-N-methylamino} naphthalene compound (76) 2-amidino-6-{4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-methylamino} naphthalene	compound (75) 2-amidino-6-{4-(carboxy methoxy) benzoyl-N-methylamino} naphthalene compound (76) 2-amidino-6-{4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-methylamino} naphthalene
化合物(77)2-6-4-(t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-methylamino} naphthalene	compound (77) 2-amidino-6-{4-(t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-methylamino} naphthalene
化合物(78)2-6-4-(carboxy methoxy) benzoyl-N-benzylamino} naphthalene	compound (78) 2-amidino-6-{4-(carboxy methoxy) benzoyl-N-benzylamino} naphthalene
化合物(79)2-6-4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-benzylamino} naphthalene	compound (79) 2-amidino-6-{4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-benzylamino} naphthalene

化合物(80)2- -6-4-()	compound (80) 2 -amidino-6- {4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene
化合物(81)2- -6-4-(t-) 化合物 (82)2- -6-4-()	compound (81) 2 -amidino-6- {4 - (t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene compound (82) 2 -amidino-6- {4 - (benzyloxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene
化合物(83)2-(N-)-6-4-()	compound (83) 2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - {4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino } naphthalene
化合物(84)2-(N-t-)-6-4-()	compound (84) 2 - (N- t-butoxycarbonyl amidino) - 6 - {4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino } naphthalene
化合物(85)2- -6-4-(2-)	compound (85) 2 -amidino-6- {4 - (2 -carboxy ethyl) benzoyl amino } naphthalene
化合物(86)2- -5- -6-4-() 化合物 (87)2- -5- -6-4-()	compound (86) 2 -amidino-5-bromo-6- {4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino } naphthalene compound (87) 2 -amidino-5-benzoyl-6- {4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino } naphthalene
化合物(88)2- -6-4-()-5-	compound (88) 2 -amidino-6- {4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino } - 5 -hexanoyl naphthalene
化合物(89)2- -6-3,4-)	compound (89) 2 -amidino-6- {3 and 4 -bis (carboxy methoxy) benzoyl amino } naphthalene
化合物(90)2- -6-3,4-)-N-	compound (90) 2 -amidino-6- {3 and 4 -bis (carboxy methoxy) benzoyl-N- methylamino } naphthalene
化合物(91)2- -6-3,4-)-N-	compound (91) 2 -amidino-6- {3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N- methylamino } naphthalene
化合物(92)2- -6-3,4-)	compound (92) 2 -amidino-6- {3 and 4 -bis (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene
化合物(93)2- -6-3,4-)-t-	compound (93) 2 -amidino-6- {3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene
化合物(94)2-(N-)-6-3,4-)	compound (94) 2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - {3 and 4 -bis (carboxy methoxy) benzoyl amino } naphthalene
化合物(95)2- -6-4-()	compound (95) 2 -amidino-6- {4 - (carboxymethyl amino) benzoyl amino } naphthalene
化合物(96)2-4-()-6-	compound (96) 2 - {4 - (carboxy methoxy) benzoyl oxy } - 6 -guanidino naphthalene
化合物(97)2-4-()-6-	compound (97) 2 - {4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino } - 6 -guanidino naphthalene
化合物(98)2-3,4-)-6-	compound (98) 2 - {3 and 4 -bis (carboxy methoxy) benzoyl amino } - 6 -guanidino naphthalene

化合物(99)2-(2-
.....)-6-4-(
.....)化合物
(100)2-(2-
.....)-3,4-
.....)

化合物(101)2-
.....-6-4-(
.....)

化合物(102)2-
.....-6-4-(
.....)

化合物(103)2-(2-
.....)-6-4-(
.....)

0102

合成法 3 合成れ化合物と
.....以下
.....が得れ。

化合物(104)2-
.....-6-(4-
.....)
.....

化合物(105)2-
.....-6-(4-
.....)

.....れ化合物合成法 2 よ得
が。

0103

合成法 4 合成れ化合物と
.....以下
.....が得れ。

化合物(106)2-
.....-6-(4-
.....)
.....

化合物(107)2-
.....-6-(4-
.....)

化合物(108)2-
.....-6-(4-t-
.....)
.....

.....れ化合物合成法 1 よ得
が。

0104

.....合成れ本発明化合物 (I) 公知
分離精製手段例.....濃縮抽出.....
.....再沈殿再結晶等.....手段適宜施
.....とよ任意純度.....と採取.....
。

.....当該化合物(I)薬理学的許容れ
塩.....公知方法よ合成.....。

compound (99) 2 - (2 -aminoethyl) - 6 - { 4 - (carboxy
methoxy) benzoyl amino } naphthalene compound (100) 2 -
(2 -aminoethyl) - 6 - { 3 and 4 -bis (carboxy methoxy)
benzoyl amino } naphthalene

compound (101) 2 -aminomethyl-6- { 4 - (carboxy methoxy)
benzoyl oxy } naphthalene

compound (102) 2 -aminomethyl-6- { 4 - (carboxy methoxy)
benzoyl amino } naphthalene

compound (103) 2 - (2 -aminoethyl) - 6 - { 4 - (carboxy
methoxy) benzoyl oxy } naphthalene

[0102]

You can list those below as compound which is synthesized
with the synthetic method 3.

compound (104) 2 -amidino-6- { {(4 -carboxy cyclohexyl)
aminomethyl } carbonyl amino } naphthalene

compound (105) 2 -amidino-6- { {(4 -carboxymethyl piperidino
methyl) carbonyl amino } naphthalene

Furthermore, it can acquire these compound even with
synthetic method 2 .

[0103]

You can list those below as compound which is synthesized
with the synthetic method 4.

compound (106) 2 -amidino-6- { {(4 -carboxy cyclohexyl)
amino carbonyl } methylamino } naphthalene

compound (107) 2 -amidino-6- { {(4 -carboxymethyl
piperidino) carbonyl } methylamino } naphthalene

compound (108) 2 -amidino-6- { {(4 -t-butoxycarbonyl methyl
piperidino) carbonyl } methylamino } naphthalene

Furthermore, it can acquire these compound even with
synthetic method 1 .

[0104]

It can recover compound (I) of this invention which is
synthesized in this way, by as needed administering separation
and purification means. for example concentration,
extraction and chromatography , reprecipitate ,
recrystallization or other means of public knowledge as those
of purity of option.

In addition, it can synthesize also salt which can be allowed in
pharmacological of this said compound (I) , with known
method .

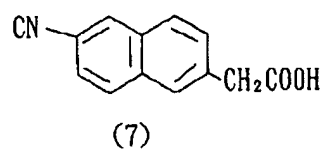
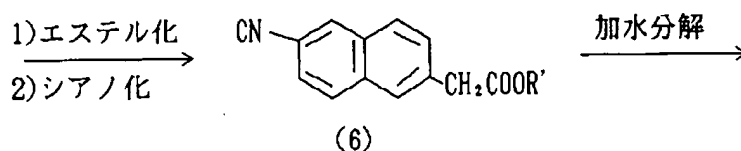
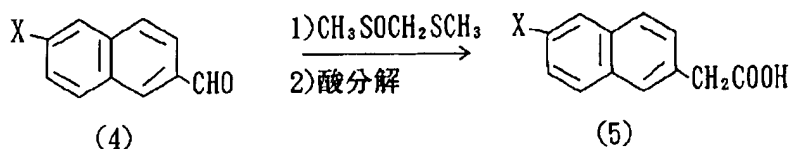
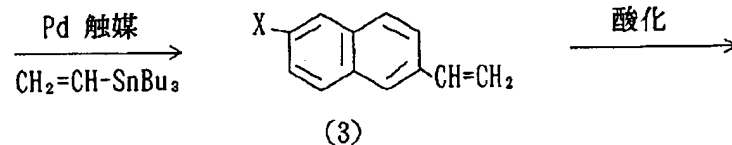
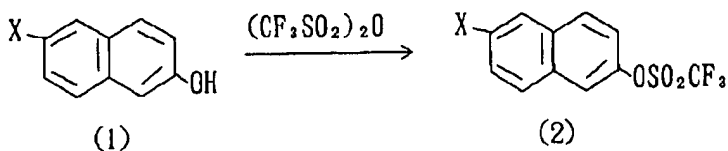
0105

本発明・化合物(I)・合成・有用・原料化合物・各種・方法・よ・合成・とが

一般式(I)・Gが炭素(=CH-)・示・系・原料化合物・代表例・下記・反応工程・示。

0106

化3



0107

(式中・R'・低級・基・X・示。)

0108

化合物(1)・化合物(3)・変換・Stille

[0105]

It can synthesize useful starting material compound in order to synthesize compound (I) of the this invention, with various method.

representative example of starting material compound of naphthalene type where G in General Formula (I) shows carbon (=CH-) is shown with below-mentioned reaction process.

[0106]

[Chemical Formula 33]

[0107]

(In Formula, as for R' as for lower alkyl group X halogen is shown.)

[0108]

It converts to compound (3) from compound (1), passing by

方法(J. Am. Chem. Soc. 1987, Vol. 109, 5478) *
 従 * 化合物2) * 経 * 行 * * ぜ * * 。

化合物(3) * 化合物(4) * * 酸化 * * 通常 * *
 * * * * (Russ. Chem.Rev. 1981, Vol. 50,
 636) * Lemieux-Johnson 酸化(J. Org. Chem.
 1956, Vol. 21, 478; J. Am. Chem. Soc. 1986,
 Vol. 108, 4149 等) * よ 過よ 素酸 * * * *
 共酸化剤 * 用 * * * * 酸化(J. Org.
 Chem. 1986, Vol. 51, 3247; J. Org. Chem. 1987,
 Vol. 52, 2875)等用 * * れ。

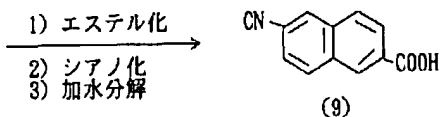
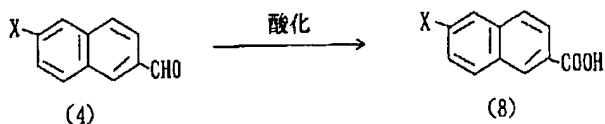
化合物(4) * * * * *
 * * * 縮合 * * * 後 * 酸加水分解 * * * と
 (Ogura * Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, Vol. 52,
 2013) * よ 化合物 (5) * 得 * * ぜ * * 。

化合物(5) * 通常 * 条件 * * * * 化 * 得 * れ
 * * * * 体 * 1,3- * -2- * * * *
 * * N- * * -2- * * * N,N- * * * *
 * * 等 * 溶媒中 * * * * 化第一銅と
 100~150 deg C * 反応 * * * * と 化合物 (6) *
 誘導 * * * ぜ * * 。

化合物(6) * * * * 通常 * 条件 * 加水分解
 * * 耐 応 * * * * 酸7) * 得 * * ぜ * *
 * 。

0109 *

* 化34 *



0110 *

(式中 *X * 前記と同義)

0111 *

化合物(4) * 化合物(8) * * 酸化 * * * 基質が
 * 酸化剤 * よ 分 解 * れ * 限 * * * * 酸化

compound (2) in accordance with method (Journal of the
 American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT) 1987,
 Vol. 109, 5478) of Stille and others, it is possible .

Usually, * * * lysis (Russ. Chemical Reviews 1981, Vol.
 50, 636), Lemieux-Johnson oxidation (Journal of Organic
 Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH) 1956, Vol. 21, 478;
 Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863,
 JACSAT) 1986, Vol. 108, 4149 etc) and it can use to
 oxidation to compound (4) of compound (3), ruthenium
 oxidation (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263,
 JOCEAH) 1986, Vol. 51, 3247; Journal of Organic
 Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH) 1987, Vol. 52, 2875) etc
 which uses periodic acid acid sodium for cooxidation
 medicine.

compound (5) can be acquired compound (4) after methyl
 methyl sulfinyl methyl sulfide and condensation, with thing
 (Ogura and others and Bulletin of the Chemical Society of
 Japan (0009 - 2673, BCSJA) 1979, Vol. 52, 2013) which
 acid hydrolysis is done.

compound (5) esterification is done with conventional
 condition, ester which is acquired 1 and 3 -dimethyl -2-
 imidazolidinone * N- methyl -2- pyrrolidone * N,
 N-dimethylformamide or other solvent among them, by fact that
 it reacts with cuprous cyanide and 100 - 150 deg C can be
 induced to compound (6).

When ester of compound (6) hydrolysis is done with
 conventional condition, the carboxylic acid (7) which
 corresponds can be acquired.

[0109]

[Chemical Formula 34]

[0110]

(In Formula, as for X description above and synonymy)

[0111]

If substrate it is not disassembled to oxidation to compound
 (8) of compound (4), by oxidant , you can use any oxidation

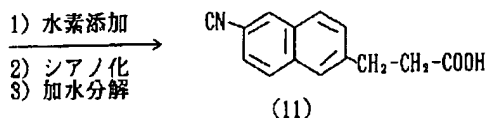
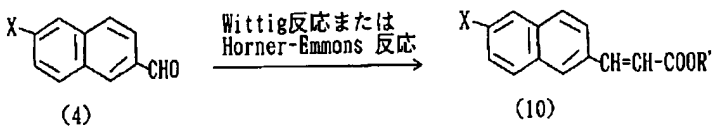
法・用・が・。

好・ Jones 酸化(J.Chem. Soc. 1953, 2548 等)・過・酸・よ・酸化(Organic Syntheses Col. Vol. II, 1943, 538 等)・よ・亜塩素酸・よ・酸化(Tetrahedron 1981, Vol. 37, 2091 等)が挙・れ。

化合物(8)・先・述・方法・よ・化合物 (9) ・と導・れ。

0112・

・化35・



0113・

(式中・各記号・前記と同義)

0114・

化合物(4)・化合物(10)・変換・通常・条件・よ・Wittig 反応(Organic Reactions Vol. 14, 270)・Horner-Emmons 反応(Organic Reactions Vol. 25, 73)・よ・行・れ。

化合物(10)・通常・条件・水素添加・後・先・述・方法・よ・化・よ・加水分解・経・化合物(11)合成・れ。

0115・

一般式(I)・G が窒素(=N-)・示・系・原料化合物・代表例・下記・反応工程・示・。

0116・

・化36・

method.

preferably・ Jones oxidation (Journal of the Chemical Society (JCSIA) 1953 and 2548 etc), with potassium permanganate oxidation (Organic Syntheses Co l. Vol. II, 1943, 538 etc) and you can list oxidation (Tetrahedron 0040 - 4020, TETRAB) 1981, Vol. 37, 2091 etc) with chlorous acid sodium.

compound (8) is led to with compound (9) by method which is expressed before.

[0112]

[Chemical Formula 35]

[0113]

(In Formula, as for each signal description above and synonymy)

[0114]

From compound (4) in conversion to compound (10), it is done with the conventional condition Wittig reaction (Organic Reactions Vol. 14, 270) or by Horner-Emm ons reaction (Organic Reactions Vol. 25, 73).

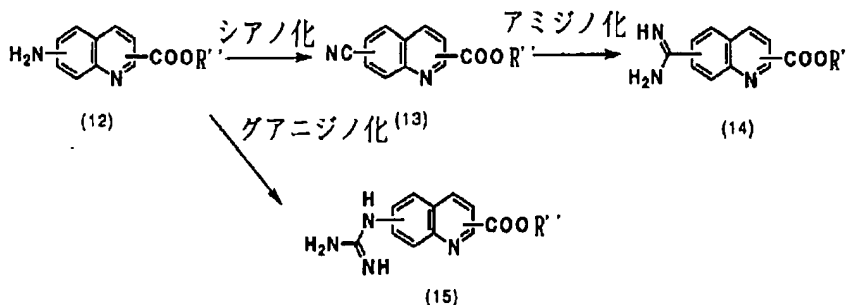
To compound (10) with conventional condition hydrogenated after doing, passing by the cyanation and ester hydrolysis with method which is expressed before, the compound (11) is synthesized.

[0115]

representative example of starting material compound of quinoline where G in General Formula (I) shows nitrogen (=N-) is shown with below-mentioned reaction process.

[0116]

[Chemical Formula 36]



0117 *

(式中 "R'" 水素 . . . 低級 . . . 基 . 示 .)

0118 *

化合物(12) . . . 化合物(13) 化 . 先 .
述 . . Sandmeyer 反応

化合物(13) . . . 化合物(14) 化 . 化
物(12) . . . 化合物(15) 化 . 先 .
述 . . と同様 . 方法 . 行

0119 *

本発明 . 化合物(I) . よ . . . 薬理学的 . 許容
. れ . 塩 . 優れ . GPIIb/IIIa 拮抗作用 . 有 .
. .

0120 *

. . . 哺乳動物例
.) . 対 . . 毒性低 経
口投与可能 . . 血中寿命長 . . 出血 時間 .
延長等 . 副作用が

0121 *

. . . が . . . 化合物(I) . よ . . . 薬理学的 . 許
容 . れ . 塩 . . . 糖蛋白 GPIIb/IIIa 拮抗剤 . .
. 血小版 . 血栓 . 形成 . 防止 . . .
. . . 疾患 . 例 . . . 血栓症 . 発作 . 心不全 . 炎症
. よ 動 脈硬化症 . 制御 . . . 予防
使用

具体的 . . 疾患と . . 例 . . . 虚血性心疾患
. 狭心症 (不安定 . 労作性) . 心筋梗塞 .
PTCA(経皮的経管の冠動脈拡張術)術後 . . 脳
血管障害 TIA(一過性脳虚血発作) . 脳梗塞(血
栓 . 塞栓) . . . 膜下出血(血管攣縮) . 心 血管
外科 弁置換術 A-C (冠動脈
手術後 閉塞予防) . 血行再建術 . 動静脈
. . . . 末梢動脈閉塞(ASO(閉塞性動脈硬化
症) . Burger 病) . 深部静脈血栓 . 動脈管依存性

[0117]

(In Formula, R' shows hydrogen or lower alkyl group.)

[0118]

cyanation to compound (13) is Sandmeyer reaction which is expressed before from compound (12).

That from compound (13) you expressed also guanidino conversion to the compound (15) before from amidino conversion and compound (12) to compound (14), it does with similar method, it is possible .

[0119]

compound of this invention (I) and salt which can be allowed in its pharmacological has GPIIb/IIIa antagonist action which is superior.

[0120]

In addition, toxicity is low vis-a-vis mammal (for example human * mouse * rat * rabbit * dog * cat), furthermore the oral dosage being possible, blood lifetime is long, extended or other side effect of bleeding time is little.

[0121]

Therefore, compound (I) and as for salt which can be allowed in its pharmacological, with sugar protein GPIIb/IIIa antagonist, as for those, it can prevent formation of thrombus of blood platelet, it can use and in control or prevention of disorder * for example thrombosis * seizure * heart failure * inflammation and arteriosclerosis.

Concrete as disorder, for example coronary artery disease {angina pectoris (unstable * exertion characteristic), myocardial infarct * PTCA (percutaneous warp tube coronary artery extended technique) post-surgery }, cerebral blood vessel disorder {TIA (transient ischemic attack), cerebral infarction (thrombus * emboli), subarachnoid hemorrhage (angiospasm), heart * blood vessel surgery {valve substitution technique, A-Cbypass (graft plugging prevention after coronary artery bypass surgery), blood circulation

先天性心疾患・呼吸器疾患・肺塞栓・気管支喘息・肺水腫・ARDS(成人呼吸窮迫症候群)・肺高血圧症・腎疾患・症候群・糸球体腎炎・膠原病・SLE(全身性)・RA(慢性関節)・PSS(全身性強皮症)(Raynaud 現象)・人工臓器・人工心肺・人工透析・他・本態性血小板血症・TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)(HUS(溶血性尿毒症候群))・DIC(播種性血管内血液凝固症候群)・川崎病・糖尿病・臓器移植・動脈硬化・振動病・子宮収縮・消化性潰瘍・t-PA(組織)・効果増強・子癇・等・拳・れ。

0122・

・当該化合物(I)・よ・薬理学的・許容・れ・塩・腫瘍細胞・転移・阻害・。

・創傷・治療・促進・。

・骨・劣化・予防・使用・が・。

0123・

本発明・化合物(I)・よ・薬理学的・許容・れ・塩・GPIIb/IIIa拮抗作用・例・血小板・ADP(5'-二酸)凝集抑制活性・血小板・結合阻害活性・測定・とよ明・れ。

0124・

本発明・化合物(I)・薬理学的・許容・れ・塩・上記医薬品と・用・場合・薬理学的・許容・れ・担体・賦形剤・希釈剤等・添加剤・適宜・製薬上必要・量・混合・粉末・顆粒・錠剤・剤・注射剤・軟膏・等・態様・医薬組成物と・経口・非経口の・投与・が・。

上記製剤中・化合物(I)・薬理学的・許容・れ・塩・有効量配合・。

0125・

当該化合物(I)・よ・薬理学的・許容・れ・塩・投与量・投与・患者・症状・

reconstruction・arteriovenous shunt・peripheral artery plugging (ASO (arteriosclerosis obliterans), Burger illness), deep part venous blood plug, artery tube dependency congenital heart disease}, the respiratory disease {pulmonary embolus・bronchial asthma・lung edema・ARDS (adult respiratory distress syndrome), pulmonary hypertension}, kidney disease {nephrotic syndrome・glomerular nephritis}, collagen disease {SLE (systemic erythematoses), RA (chronic rheumatoid arthritis), PSS (systemic scleroderma) (Raynaud phenomena)}, artificial organ {artificial heart lung・artificial dialysis}, in addition you can list {essential blood platelet blood symptom, TTP (thrombogenicity purpura thrombocytopenia) (H.U.S. Patent (hemolysis characteristic urinemia group)), DIC (seeding characteristic intravascular blood coagulation syndrome), Kawasaki disease・diabetes・organ transplant・arteriosclerosis・vibrating illness, shock・uterus contraction, effective reinforcement and eclampsia of peptic ulcer・t-PA (tissue plasminogen activator)} etc. }

[0122]

Furthermore, this said compound (I) and transfer of tumor cell inhibition it does salt which can be allowed in its pharmacological.

In addition, treatment of wound is promoted.

In addition, because it deteriorates bone prevention, you can use in treatment of male・low cis.

[0123]

compound of this invention (I) and GPIIb/IIIa antagonist action of salt which can be allowed in its pharmacological makes clear ADP (adenosine-5'-diphosphate) coagulation suppression activity of for example blood platelet, by measuring binding inhibition of fibrinogen to blood platelet.

[0124]

When compound of this invention (I) or salt which can be allowed in pharmacological it uses, as above-mentioned medical drug as needed, it mixes carrier・vehicle・diluent or other additive which can be allowed in pharmacological with necessary quantity on medicine manufacture, makes medicine composition with powder・granule・tablets・capsules・injectable・ointment・cream or other embodiment, can prescribe to oral・parenteral.

compound (I) or salt which can be allowed in pharmacological effective amount is combined in above-mentioned formulation.

[0125]

this said compound (I) and dose of salt which can be allowed in its pharmacological differs even in disease・body weight

体重・年齢等によ・異・投与目的・適宜設定・が・が・通常・成人・経口投与・場合・0.01~1000mg/kg 体重/日・好・0.05~500mg/kg 体重/日・1日1~数回・分・投与・が好・。

当該化合物(I)・A・表・れ・基・保護基・つ・B・表・れ・基・遊離・基・つ・が上記・基・効力・効力・持続性・毒性・溶解性・安定性・吸収性等・考慮・投与・形態疾患・種類・治療・目的等・適宜選択・れ・れ有用・糖蛋白 GPIIb/IIIa 拮抗剤と・。

0126・

実験例 1

・血/版・ADP 凝集・抑制活性・測定

健康人よ 0.38%・酸・存在下・採取・血液よ・遠心法よ 多血小板血漿・調製・測定・使用・。

多血小板血漿・試験薬剤・添加・2 分後・一次凝集・が観察・れ・濃度・ADP(・-5'-二・酸)・1~5 μ M 添加・薬剤・よ ADP 凝集能・抑制・評価・。

薬剤濃度・変化・抑制率・調・凝集・50%抑制・薬剤濃度(IC₅₀ 値)・算出・れ薬剤・活性と・。

結果・表1・示・。

0127・

・表・

or age etc of administration route・patient, can set appropriately according to dosage objective, but when usually, the oral dosage it does in adult, dividing 0.01 - 1000 mg/kg body weight /day・preferably 0.05~500 mg/kg body weight /day, into 1 day 1~several times, it is desirable to prescribe.

In this said compound (I), as for group which is displayed with A those which have amino protecting group or those which it does not have. group which is displayed with B is something which has the free carboxyl group or something which has ester group, but above-mentioned basis considers retention・toxicity・solubility・stability・absorbancy etc of effectiveness・effectiveness, is selected appropriately according to objective etc of types・treatment of form・disorder of dosage, in each case becomes useful sugar protein GPIIb/IIIa antagonist.

[0126]

Working Example 1

Measurement of inhibition of ADP cohesion of human blood platelet

It manufactured platelet rich plasma from blood which recovers under existing of 0.38% sodium citrate than healthy person, with centrifugal method, used for measurement.

Adding test chemical to platelet rich plasma, 1 - 5; μ M adding ADP (adenosine-5'-diphosphate) of concentration where only primary cohesion is observed 2 min later, you controlled ADP cohesion talent with chemical evaluation.

chemical concentration changing, you inspected suppression rate, you calculated chemical concentration (IC₅₀ value) which cohesion 50% is controled, designated that as activity of chemical.

Result is shown in Table 1.

[0127]

[Table 1]

化合物番号	血小板凝集抑制 IC ₅₀ (μM)
1	0.18
8	1.80
14	0.13
21	0.055
23	0.085
29	0.050
33	0.56
67	0.080
68	0.50
74	0.054
75	0.10
76	0.55
78	0.80

0128

実施例

以下、実施例を挙げて本発明の具体的な説明が本発明のこれら実施例に限定される。

・¹H-NMR測定の特記記載に限る。200MHzで行う。

0129

実施例 1

6-bromo-2-naphthaldehyde 6-bromo-2-naphthol 20.1g (90.2mmol) 46ml 溶解
溶液を氷冷下で無水トリフルオロメタン硫酸 17.0ml (0.101mol) 滴下する。

・混合液を氷冷下で5分間攪拌する。
徐々室温で15時間攪拌する。

反応液を水中に注ぎ込んで抽出し、抽出液を3N塩酸水で飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸で乾燥し、低沸点物を減圧下で留去する。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane: ethylacetate=95:5) で精製する。

[0128]

[Working Example(s)]

Listing Working Example below, you explain from this invention concretely, but this invention is not something which is limited in these Working Example.

Furthermore, if ¹H-nmr especially it stated measurement, it is not, it did with 200 MHz.

[0129]

Working Example 1

6-bromo-2-naphthaldehyde 6-bromo-2-naphthol 20.1 g (90.2 mmol) was melted in pyridine 46 ml, under ice cooling trifluoromethane sulfonic anhydride 17.0 ml (0.101 mol) was dripped in this solution.

under ice cooling 5 min after agitating, you reset this mixed solution to room temperature gradually, 15 hours agitated.

It poured reaction mixture into underwater, extracted with diethyl ether, washed extracted liquid with 3 N hydrochloric acid water, and saturated saline after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n-hexane: ethylacetate=95:5), 29.0 g (yield

.....酸.....-2-.....
淡黄色油状と.....29.0g(収率 91%)得.....。

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 8.06 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.40 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H),

IR(neat): 3050, 1585, 1495, 1415, 1350, 1200 cm⁻¹

MS(EI): 356 (M⁺, ⁸¹Br), 354 (M⁺, ⁷⁹Br), 221, 223

0130

.....酸.....-2-.....
3.42g(9.62mmol).....N,N-.....
 43ml.....溶解.....溶液.....錫
 2.91ml(9.96mmol).....塩化.....
 1.26g(29.7mmol).....
315mg(0.449mmol).....よ微
 量.....2,6-.....-4-.....加.....
 70~72 deg C3時間攪拌.....。

反応液.....室温.....水中.....注.....n-.....
抽出.....。

抽出液.....飽和食塩水.....洗浄.....無水硫酸.....
乾燥.....低沸点物.....減圧下.....留
 去.....。

残渣.....50ml.....よ飽和.....化
水溶液 50ml と.....室温.....17時間攪
 拌.....。

沈殿物.....濾去.....濾紙上.....沈殿物.....
洗浄.....。

.....層.....分離.....無水硫酸.....
乾燥.....低沸点物.....減圧下.....留
 去.....。

得.....れ残渣.....
(n-.....:.....=9:1).....よ精製
2-.....-6-.....無色固体と
1.74g(73%)得.....。

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 7.97 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 4H), 7.53 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 6.86 (dd, J=17.6, 10.9Hz, 1H), 5.88 (dd, J=17.6, 0.5Hz, 1H), 5.37 (dd, J=10.9, 0.5Hz, 1H)

IR(KBr): 1620, 1570, 1415, 1330, 1200, 1125, 1060, 990, 885 cm⁻¹

MS(EI): 234 (M⁺, ⁸¹Br), 232 (M⁺, ⁷⁹Br), 153, 151

0131

91%) it acquired with trifluoromethanesulfonic acid 6-bromo -2- naphthyl as pale yellow oily.

¹H-nmr (CDCl₃); de TMS: 8.06 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H),

IR (neat): 3050, 1585, 1495, 1415, 1350 and 1200 cm⁻¹

MS (EI): 356 (M⁺, ⁸¹Br), 354 (M⁺, ⁷⁹Br), 221, 223

[0130]

It melted trifluoromethanesulfonic acid 6-bromo -2- naphthyl 3.42g (9.62 mmol) in N, N- dimethylformamide 43 ml, to this solution 3 hours it agitated with 70 - 72 deg C vinyl tributyl tin 2.91 ml (9.96 mmol), lithium chloride 1.26g (29.7 mmol), bis triphenyl phosphine palladium chloride 315 mg (0.449 mmol) and the trace amount including 2 and 6 -di-t-butyl-4- methyl phenol.

You reset reaction mixture to room temperature, poured to underwater, extracted with n- hexane.

extracted liquid was washed with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, the low boiling substance was removed under vacuum.

residue with diethyl ether 50 ml and saturated potassium fluoride aqueous solution 50 ml 17 hours was agitated with the room temperature.

precipitate precipitate in regard to celite filtration and filter paper was washed with diethyl ether.

diethyl ether layer was separated, after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: chloroform=9:1), 1.74 g (73%) it acquired 2 -bromo-6-vinyl naphthalene as colorless solid.

¹H-nmr (CDCl₃); de TMS: 7.97 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 4H), 7.53 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.88 (dd, J=17.6, 0.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=10.9, 0.5 Hz, 1H)

IR (KBr): 1,620, 1,570, 1,415, 1,330, 1,200, 1,125, 1,060, 990, 885 cm⁻¹

MS (EI): 234 (M⁺, ⁸¹Br), 232 (M⁺, ⁷⁹Br), 153, 151

[0131]

2- -6- 18.0g(77.2mmol) *
 (740ml) * 溶解 * 溶液 * 四酸化
 - 水 (1:1) 溶液
 (2mg/ml) 98ml * 加 * 。

次 * 過よ 素酸 * 34.7g(0.162mol) *
 * 水 245ml * 溶解 * 溶液 * 室温下 * 7 分間 *
 滴下 * 。

反応液 * 室温 * 16 時間攪拌 *
 * 抽出 * 。

抽出液 * 飽和食塩水 * 洗浄 * 無水硫酸 *
 * 乾燥 * 低沸点物 * 減圧下 * 留
 去 * 。

得 * れ 残渣 *
 * (n- : 酢酸 * =5:1) * よ 精製
 * 6- -2- 淡黄色固体と
 * 10.9g(60%)得 * 。

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 10.15 (d, J=0.4Hz, 1H),
 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.98 (dd,
 J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.84 (d,
 J=8.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H)

IR(KBr): 1700, 1630, 1465, 1335, 1260, 1060,
 1030 cm⁻¹

MS(EI): 236 (M⁺, ⁸¹Br), 234 (M⁺, ⁷⁹Br), 207,
 205

0132 *

実施例 2

6- -2- 酢酸

6- -2- 6.00g(25.5mmol) *
 * 60ml * 溶解 * 溶液 *
 3.15ml(30.2mmol) * よ * B(40 重量% *
 * 溶液)3.60ml * 加 * 12 時間加熱還流 *
 。

反応液 * 塩化 * 加 * 0.5M 硫酸 * よ
 水 * 洗浄 * 無水硫酸 * 乾燥 *
 * 低沸点物 * 減圧下 * 留去 * 。

得 * れ 残渣 *
 * (酢酸 *) * よ 精製 * 2- -6-(2-
 * -2-) *
 * 黄色固体と * 4.54g(52%)得 * 。

0133 *

得 * れ 固体 * 1,2- * 160ml * 溶
 解 * 溶液 * 濃塩酸 80ml * 加 * 80 deg C
 * 4.5 時間攪拌 * 。

2 -bromo-6-vinyl naphthalene 18.0g (77.2 mmol) was melted
 in dioxane (740 ml), dioxane- water (1: 1) solution of
 osmium tetroxide (2 mg/ml) 98 ml were added to this
 solution.

solution which next melts periodic acid acid sodium *34.7g
 (0.162 mol) in water 245 ml was dripped under room
 temperature and between 7 min.

reaction mixture with room temperature 16 hours after
 agitating, was extracted with diethyl ether.

extracted liquid was washed with saturated saline, after drying
 with anhydrous magnesium sulfate, the low boiling substance
 was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column
 chromatography (n- hexane: ethylacetate=5:1), 10.9 g (60%)
 it acquired 6 -bromo -2- naphthaldehyde as pale yellow solid.

¹H-nmr (CD Cl₃); de ¹H-nmr (CD Cl₃); de ¹H-nmr (CD Cl₃); de
 TMS: 10.15 (d, J=0.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.6,
 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5 Hz,
 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H)

IR (KBr): 1700, 1630, 1465, 1335, 1260, 1060 and 103 0
 cm⁻¹

MS (EI): 236 (M⁺, ⁸¹Br), 234 (M⁺, ⁷⁹Br), 207,205

[0132]

Working Example 2

6 -cyano -2- naphthylacetic acid

6 -bromo -2- naphthaldehyde 6.00g it melted (25.5 mmol) in
 tetrahydrofuran 60 ml, 12 hours heating and refluxing it made
 this solution methyl methyl sulfinyl methyl sulfide 3.15 ml
 (30.2 mmol), and Triton B (40 weight% methanol solution)
 including 3.60 ml.

In reaction mixture you washed with 0.5 Msulfuric acid and
 water including the methylene chloride, after drying with
 anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling
 substance under the vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column
 chromatography (ethylacetate), 4.54 g (52%) it acquired 2
 -bromo-6- with (2 -methyl sulfinyl -2- methylthio ethenyl)
 naphthalene as yellow solid.

[0133]

It melted solid which it acquires in 1 and 2 -dimethoxyethane
 160 ml, to this solution 4.5 hours it agitated with 80 deg C
 including concentrated hydrochloric acid 80 ml.

反応液・水・希釈・塩化・抽出・。

抽出液・無水硫酸・乾燥・
・低沸点物・減圧下・留去・。

残渣・溶解・飽和重曹水・抽出・抽出水層・濃塩酸・酸性(pH2~3)と・抽出・。

抽出液・無水硫酸・乾燥・
・低沸点物・減圧下・留去・6-・-2-
・酢酸・無色固体と・3.03g(86%)得・。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS}: 12.42 (bs, 1H), 8.17 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 3.75 (s, 2H)

IR(KBr): 3400, 1705, 1595, 1430, 1330, 1240 cm⁻¹

MS(EI): 266(M⁺, ⁸¹Br), 264 (M⁺, ⁷⁹Br), 221, 219

0134・

6-・-2-・酢酸2.63g(9.92mmol)・
・100ml・溶解・溶液・濃硫酸
0.9ml・加・15時間加熱還流・。

反応液・約10ml・減圧下・濃縮・水100ml
・加・。

得・れ・混合物・重曹・加・性・
・抽出・。

抽出液・飽和食塩水・洗浄・無水硫酸・
・乾燥・低沸点物・減圧下・留
去・。

得・れ・残渣・
・(n-・酢酸・=5:1)・よ・精製
・6-・-2-・酢酸・無色固体と
・2.58g(93%)得・。

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 7.98 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

IR(KBr): 1725, 1580, 1490, 1430, 1315, 1255, 1140 cm⁻¹

MS(EI): 280 (M⁺, ⁸¹Br), 278 (M⁺, ⁷⁹Br), 221, 219, 139

It diluted reaction mixture with water, extracted with methylene chloride.

After drying extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under the vacuum.

It melted residue in diethyl ether, extracted with sodium bicarbonate-saturated water, with the concentrated hydrochloric acid acidic (pH 2~3) with after doing, it extracted extracted water layer with the diethyl ether.

After drying extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, removing low boiling substance under the vacuum, 3.03 g (86%) it acquired 6-bromo -2- naphthylacetic acid as colorless solid.

¹H-nmr (DMSO-d₆); δ_{TMS}: 12.42 (bs, 1H), 8.17 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H)

IR (KBr): 3400, 1705, 1595, 1430, 1330 and 1240 cm⁻¹

MS (EI): 266 (M⁺, ⁸¹Br), 264 (M⁺, ⁷⁹Br), 221, 219

[0134]

6-bromo -2- naphthylacetic acid 2.63g it melted (9.92 mmol) in methanol 100 ml, 15 hours heating and refluxing it made this solution including concentrated sulfuric acid 0.9 ml.

reaction mixture to approximately 10 ml was concentrated under vacuum, water 100 ml was added.

In mixture which it acquires after making alkaline including the sodium bicarbonate, it extracted with diethyl ether.

extracted liquid was washed with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, the low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n-hexane: ethylacetate=5:1), 2.58 g (93%) it acquired 6-bromo -2- naphthylacetic acid with methyl as colorless solid.

¹H-nmr (CDCl₃); δ_{TMS}: 7.98 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

IR (KBr): 1725, 1580, 1490, 1430 and 1315, 1255 and 1140 cm⁻¹

MS (EI): 280 (M⁺, ⁸¹Br), 278 (M⁺, ⁷⁹Br), 221, 219, 139

0135

6- -2- 酢酸 2.47g(8.85mmol) よ 化第一銅(1.11g 12.4mmol) 1,3- -2- 8.5ml 溶解 150 deg C 5 時間攪拌。

反応混合液 酢酸 希釈 飽和重曹水 洗浄。

水層 酢酸 抽出 抽出液 酢酸 層 合 飽和食塩水 洗浄 無水硫酸 乾燥 低沸点物 減圧下 留去。

得 れ 残渣 (n- : 酢酸 =2:1) よ 精製 6- -2- 酢酸 無色固体と 1.77g(89%)得。

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

IR(KBr): 2200, 1730, 1430, 1330, 1200, 1160 cm⁻¹

MS(EI): 225 (M⁺), 166, 140

0136

6- -2- 酢酸 1.47g(6.53mmol) 15ml 溶解 溶液 1N 水酸化 水溶液 30ml 加 室温 20 分間攪拌。

反応液 水 希釈 洗浄。

水層 1N 塩酸 よ 酸性(pH3~4)と 塩化 抽出。

抽出液 飽和食塩水 洗浄 無水硫酸 乾燥 低沸点物 減圧下 留去 6- -2- 酢酸 無色固体と 1.30g(94%)得。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 3.80 (s, 2H)

IR(KBr): 2900, 2200, 1690, 1630, 1420, 1335, 1235 cm⁻¹

MS(EI): 211 (M⁺), 166

0137

[0135]

6-bromo-2-naphthylacetic acid methyl 2.47 g (8.85 mmol) and it melted cuprous cyanide (1.11 g 12.4 mmol) in 1 and 3-dimethyl-2-imidazolidinone 8.5 ml, 5 hours agitated with 150 deg C.

It diluted reaction mixture with ethylacetate, washed with sodium bicarbonate-saturated water.

water layer furthermore was extracted with ethylacetate, this extracted liquid and the ethyl acetate layer ahead were washed together with saturated saline, after drying with the anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n-hexane: ethylacetate=2:1), 1.77 g (89%) it acquired 6-cyano-2-naphthylacetic acid with methyl as colorless solid.

¹H-nmr (CDCl₃); δ_{TMS}: 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

IR (KBr): 2200, 1730, 1430, 1330, 1200 and 1160 cm⁻¹

MS (EI): 225 (M⁺), 166, 140

[0136]

6-cyano-2-naphthylacetic acid it melted methyl 1.47 g (6.53 mmol) in dioxane 15 ml, to this solution 20 min it agitated with room temperature including 1 N sodium hydroxide water solution 30 ml.

It diluted reaction mixture with water, washed with diethyl ether.

acidic (pH 3~4) with it did water layer with 1 N hydrochloric acid, extracted with the methylene chloride.

You washed extracted liquid with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under vacuum, 1.30 g (94%) you acquired 6-cyano-2-naphthylacetic acid as colorless solid.

¹H-nmr (DMSO-d₆); δ_{TMS}: 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H)

IR (KBr): 2900, 2200, 1690, 1630, 1420, 1335 and 1235 cm⁻¹

MS (EI): 211 (M⁺), 166

[0137]

实施例 3

2-6- (4-t-) 化合
物(34)

6-
302mg(1.72mmol) 混合液 氷冷下 N-
0.19ml(1.7mmol) 加 3 時間攪拌

・ 反応混合液 ・ 4- ・ ・ ・ ・ ・ 酢酸
t- ・ ・ ・ 363mg(1.69mmol) ・ よ ・ N- ・ ・ ・
・ ・ ・ 0.19ml(1.7mmol) ・ 塩化 ・ ・ ・ 6.5ml
溶解 ・ ・ 溶液 ・ 0~4 deg C ・ 4分間 ・ ・ 滴下
・ ・ ・ ・ 室温 ・ 18時間撹拌 ・ ・

反应混合液・酢酸・希釈・0.2N 塩酸・
 5%重曹水・飽和食塩水・洗浄・無水硫
 酸・乾燥・低沸点物・減
 圧下・留去。

得・れ 残渣・
・(n- 酢酸・ =1:3) よ 精製・
2-・ -6- (4-t-
・)
・無色
固体と・ 480mg(70%)得・。

0138 •

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) δ_{TMS}: 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 3.96 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.72 (ddd, J=12.9, 8.3, 4.4Hz, 1H), 3.59 (ddd, J=10.9, 7.3, 3.6Hz, 1H), 3.46 (ddd, J=12.9, 8.2, 4.2Hz, 1H), 3.32 (ddd, J=13.1, 8.4, 4.1Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

IR(KBr): 2900, 2225, 1735, 1625, 1440, 1365, 1235, 1160, 1125 cm^{-1}

MS(EI): 408 (M^+), 352, 277

0139 •

2-⁶-^(4-t)
517mg(1.27mmol) 12ml 溶解
溶液 1.2ml 加次
室温下 10 分間硫化水素 吹込
24 時間放置。

反応液・低沸点物・減圧下・留去・残渣・
酢酸・溶解・2N 硫酸水素・よ

Working Example 3

2-amidino-6- { (4 -t-butoxycarbonyl methoxy piperidino)
carbonyl } methyl } naphthalene { compound (34) }

6-cyano-2-naphthylacetic acid 354 mg (1.68 mmol), 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine 302 mg (1.72 mmol) and 3 hours it agitated that way to mixed solution of methylene chloride 9 ml including under ice cooling • N-methylmorpholine 0.1 9 ml (1.7 mmol).

In this reaction mixture, 4-bipyridinyl oxy t-butyl acetate 363 mg (1.69 mmol) and 4 min applying solution which melts N-methylmorpholine 0.19 ml (1.7 mmol) in methylene chloride 6.5 ml, with 0 - 4 deg C, it dripped, after that, 18-hour agitated with room temperature.

It diluted reaction mixture with ethylacetate, washed with 0.2 Nhydrochloric acid *5% sodium bicarbonate water, and the saturated saline after drying with anhydrous magnesium sulfate. it removed low boiling substance under the vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=1:3), 480 mg (70%)it acquired 2 -cyano-6- with { (4 -t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl } methyl } naphthalene as colorless solid.

[0138]

¹H-nmr (500 MHz, CDCl₃); δ: 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.72 (ddd, J=12.9, 8.3, 4.4 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J=10.9, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J=12.9, 8.2, 4.2 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J=13.1, 8.4, 4.1 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

IR (KBr): 2900, 2225, 1735, 1625, 1440, 1365, 1235, 1160 and 1125 cm^{-1}

MS (EI): 408 (M^+), 352, 277

[0139]

2 -cyano-6- it melted {{(4 -t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl } methyl } naphthalene 517 mg (1.27 mmol) in pyridine 12 ml, next under room temperature, after blowing 10 min hydrogen sulfide gas, 24 hours it left in this solution including the triethylamine 1.2 ml.

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, melted residue in ethylacetate, washed with 2

・飽和食塩水・洗浄・無水硫酸・
・乾燥・低沸点物・減圧下・留去・
2- (1-
・
・-6-
・ (体) 黄色固体と
576mg 得。

..... 体558mg 16ml
 ・溶解 れ 1.2ml(19mmol) ・
 加・35 分間加熱還流 反応液・低
 沸点物・減圧下・留去・2・(t・
)
 -6- (
 ・(体)・黄色固体と・725mg 得・。

得・れ ・ ・ ・ ・ ・ 体 712mg ・ ・ ・ ・ ・
11ml ・ よ ・ 酢 酸 ・ ・ ・ ・ ・
142mg(1.84mmol) ・ 加 ・ 3.5 時間加熱還流 ・
・

[illegible]

0140 •

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.37 (bs, 4H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (d, J=2.3Hz, 2H), 3.90 - 3.65 (m, 2H), 3.60 - 3.00 (m, 3H), 1.74 (br, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (br, 2H)

0141 •

实施例 4

2- · · · · · -6- (4- · · · · ·)
· · · · · 化合物(33) ·

化合物 (34) 562mg (1.02mmol) · 鹽化 · · · · ·
40ml · 溶解 · · · · · 溶液 · · · · · 酞酸
11.5ml (0.149mol) · 加 · 室温 · 3.5 時間攪拌
· · ·

反応液・低沸点物・減圧下・留去・残渣・
RP-18・(水
=90:10)・よ・精製・化合物3)・
酢酸塩・黄色固体と・523mg(定量的)得。

0142 •

¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.42 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (dd,

Npotassium hydrogen sulfate, and saturated saline after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum, 576 mg it acquired 2 -{((t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl } methyl } - 6 -thio carbamoyl naphthalene with (thio carbamoyl body) as yellow solid.

It melted this thio carbamoyl body 558 mg in acetone 16 ml, after 35 min heating and refluxing making this including iodomethane 1.2 ml (19 mmol), from reaction mixture it removed the low boiling substance under vacuum, 725 mg it acquired 2 - { (t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl } methyl - 6 - imino methylthio methyl naphthalene with (thio imidate body) as yellow solid.

3.5 hours heating and refluxing it made thio imidate body 712 mg which it acquires including methanol 11 ml and ammonium acetate 142 mg (1.84 mmol).

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue which is acquired with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=92:8~80:20), compound (34) which is a amidino body which corresponds 586 mg (85%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as faint yellow solid.

[0140]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.37 (bs, 4H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (d, J=2.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.65 (m, 2H), 3.60 - 3.00 (m, 3H), 1.74 (br, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (br, 2H).

[0141]

Working Example 4

2-amidino-6- { (4 -carboxy methoxy piperidino) carbonyl }
methyl } naphthalene { compound (33) }

compound (34) it melted 562 mg (1.02 mmol) in methylene chloride 40 ml, to this solution 3.5 hours it agitated with room temperature including trifluoroacetic acid 11.5 ml (0.149 mol).

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue with RP-18 column chromatography (methanol:water=90:10), compound (33) 523 mg (quantitative) it acquired with trifluoroacetate as yellow solid.

[0142]

¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆); δ TMS : 9.42 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H),

7.56 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (d, J=11.3 Hz), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 2H)

<sup>13C-nmr (125 MHz, DMSO-d₆);δ_{TMS} : 171.8, 168.2,165.8, 158.5 (q, J=33 Hz, F and coupling), 137. 3 and 135. 0 and 130. 3 and 129. 4and 129. 1 and 128. 8 and 128. 2 and 127. 2 and 125. 0 and 123.7 and 74. 2 and 64. 8 and 42. 8 and 39. 7 and 38. 7 and 31. 1and 30. 4

IR (KBr): 3250, 3050, 1660, 1510, 1430, 1180 and 1125 cm^{-1}

[0143]

Working Example 5

While 4-amino cyclohexyl t-butyl acetate 4- amino cyclohexanol 25.0g melting (217 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml, pH approximately maintaining 10 in this solution including 1 N sodium hydroxide water solution, it dripped benzyloxycarbonyl chloride 40.3 ml (282 mmol) to under ice cooling with 45 min, 3 hours agitated with the room temperature after this.

You took organic layer in reaction mixture including ethylacetate, this washed with saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed the low boiling substance under vacuum.

recrystallization it did residue which it acquires from mixed solvent of the ethanol and diethyl ether, 32.7 g (61%) it acquired 4 - with (N- benzyloxycarbonyl amino) cyclohexanol as colorless crystal.

¹H-nmr (CD Cl₃); δ TMS : 7.33 (m, 5H), 7.15 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.00 -1.60 (m, 4H), 1.40 - 1.00 (m, 4H)

IR (KBr): 3600 - 31 00, 2900, 1680 and 1520 cm^{-1}

[0144]

It melted oxalyl chloride 12.0 ml (132 mmol) in methylene chloride 300 ml, to this solution, - it added the solution which melts dimethyl sulfoxide 20.5 ml (265 mmol) in methylene chloride 60 ml with 60 deg C, 15 min agitated.

Next, 4 - in (N- benzyloxycarbonyl amino) cyclohexanol 30.0g (120 mmol) it dripped mixed solution which is acquired including methylene chloride 100 ml and dimethyl sulfoxide 60 ml with same temperature and 15 min agitated, furthermore after adding triethylamine 84.2 ml (602 mmol) , it reset to room temperature and 3 hours agitated.

You took organic layer in reaction mixture including water

塩化 . . . 500ml . 抽出 . 抽出液 . 先 . 有機層を . . . 飽和食塩水 . よ . 水 . 洗浄 . . 無水硫酸 . . . 乾燥 . . . 低沸点物 . 減圧下 . 留去

得 . れ . 残渣 . 酢酸 . . . と n- . . . 混合溶媒 . . 再結晶 . 4-(N-) . . . 無色結晶と . 21.8g(73%)得 . . .

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 7.30 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 5.20 - 4.95 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 4H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H)

IR(KBr): 3600 - 3100, 2900, 1710, 1680, 1520 cm⁻¹

0145 .

水素化 (60%) 1.96g(49.0mmol) 100ml . 懸濁 . . . れ 酢酸 . . . 11.8g(44.5mmol) 100ml . 溶解 . 溶液 . 氷冷下 30 分間 . 滴下

. . . と反応液 . 室温 . . . 30 分間攪拌

次 . 反応液 . 再 . 氷冷 . 4-(N-) 10.0g(40.5mmol) 100ml . 溶解 . 溶液 . 10 分間 . 滴下 室温 . 1 時間攪拌

反応液 . 減圧下 . 濃縮 . 残渣 . 酢酸 溶解 . 飽和食塩水 . よ . 水 . 洗浄 . 無水硫酸 乾燥 低沸点物 . 減圧下 . 留去

得 . れ . 残渣 4-(n- :酢酸 . . . =10:1~5:1) . よ . 精製 . 4-(N-) 酢酸 t- 無色固体と . 16.0g(定量的)得 . . .

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 7.50 - 7.30 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.40 - 1.30 (m, 8H), 1.47 (s, 9H)

IR(KBr): 3300, 2900, 1710, 1680, 1640, 1540 cm⁻¹

0146 .

4-(N-) 酢酸 t- . . . 8.0g(23mmol) 300ml . 溶解 . . . 溶液 . 10%

400 ml, furthermore extracted with methylene chloride 500 ml, in combination with extracted liquid to organic layer ahead, you washed with saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under vacuum.

recrystallization it did residue which it acquires from mixed solvent of the ethylacetate and n- hexane, 21.8 g (73%) it acquired 4 - with (N- benzyloxycarbonyl amino) cyclohexanone as colorless crystal.

¹H-nmr (CD Cl₃); de _{TMS}: 7.30 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 5.20 - 4.95 (d, J=7.4 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.50 - 2.35(m, 4H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H)

IR (KBr): 3600 - 31 00, 2900, 1710, 1680 and 1520 cm⁻¹

[0145]

sodium hydride (60%) suspension doing 1.96 g (49.0 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml, in this, it dripped solution which melts diethyl phosphono t-butyl acetate 11.8g (44.5 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml with the under ice cooling 3 0 min.

You reset reaction mixture after this to room temperature and 30 min agitated.

ice cooling it did reaction mixture next, again 4 - it dripped solution which melts (N- benzyloxycarbonyl amino) cyclohexanone 10.0g (40.5 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml with 10 min, after that 1 hour agitated with room temperature.

It concentrated reaction mixture under vacuum, melted residue in the ethylacetate, washed with saturated saline, and water after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=10:1~5:1), 16.0 g (quantitative) it acquired 4 - with (N- benzyloxycarbonyl amino) cyclohexylidene t-butyl acetate as colorless solid.

¹H-nmr (CD Cl₃); de _{TMS}: 7.50 - 7.30 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.40 - 1.30 (m, 8H), 1.47 (s, 9H)

IR (KBr): 3300, 2900, 1710, 1680, 1640 and 1540 cm⁻¹

[0146]

4 - It melted (N- benzyloxycarbonyl amino) cyclohexylidene t-butyl acetate 8.0g (23 mmol) in methanol 300 ml, to this solution under the hydrogen atmosphere, 20 hour it agitated

1995-7-18

with room temperature including 10% palladium-carbon 800 mg.

After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, recrystallization it did solid which is acquired from mixed solvent of chloroform and n-hexane, 1.68 g (35%) it acquired 4 -amino cyclohexyl t-butyl acetate with trans isomer as colorless crystal.

In addition from mother liquor it removed it refined 2.85 g (58%) itacquired with cis isomer as light brown oily low boiling substance under vacuum, the residue which is acquired with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=1:1).

¹H-nmr (500 MHz, CDCl₃) trans isomer; de
TMS :3.10 (m, 1H), 2.18 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.10 (d,
J=7.0 Hz, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.58(dq, J=12.5,
3.4 Hz, 2H). 1.43 (s, 9H). 1.05 (dq, J=12.5, 2.1 Hz, 2H)

IR (KBr): 3400, 3000, 1720, 1600 and 1370 cm^{-1} ^1H -nmr (500 MHz, CDCl_3) cis isomer; de TMS : 2.96 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.18 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.90 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.11(dq, $J=14.0$, 3.0 Hz, 2H), 1.02 (dq, $J=12.0$, 2.3 Hz, 2H)

IR (neat): 2900, 1720, 1450 and 1370 cm^{-1}

[0147]

Working Example 6

2-amidino-6- {((4 -t-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene {compound (38)}

6-cyano-2-naphthylacetic acid 241 mg (1.14 mmol), 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine 205 mg (1.17 mmol) and 3 hours it agitated that way to mixed solution of methylene chloride 6 ml including under ice cooling. N-methylmorpholine 0.13 ml (1.2 mmol).

In this reaction mixture, trans-4- amino cyclohexyl t-butyl acetate 243 mg (1.14 mmol) and it dripped solution which melts the N- methylmorpholine 0.13 ml (1.2 mmol) in methylene chloride 4.5 ml with 0 - 4 deg C, after that 18 -hour agitated with room temperature.

It diluted reaction mixture with ethylacetate, washed with 0.2 Nhydrochloric acid * saturated saline *5% sodium bicarbonate water, and the saturated saline after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under the vacuum.

得・れ 残渣・・・・・・
 ・(・・・・・・酢酸・・・・・・=4:1)・よ 精製
 ・2-・・・・・・6- (4-t・・・・・・
 ・・・・・・・)・・・・・・
 ・(・・・・・・:・・・・・・=78:22)・無色固体と
 358mg(77%)得・。

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃)・・・・・・体δ_{TMS}:8.21
 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (2H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (dd,
 J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.4, 1.6Hz,
 1H), 5.29 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.72 (s,
 2H), 2.08 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.74
 (m, 2H), 1.7 - 1.6 (1H), 1.42 (s, 9H), 1.15 - 0.95
 (m, 4H)

MS(EI): 406 (M⁺), 350

0148・

2- (4-t・・・・・・
 ・)・・・・・・6-・・・・・・
 ・化合物(38)・変換・実施例 3 と同様・
 方法・行・・・・。

・・・・・・原料・・・・・・6-・・・・・・体
 327mg(0.805mmol)・・・・・・0.8ml・よ
 ・・・・・・・8ml・混合液中・硫化水素と反応・
 ・対応・・・・・・体・得・。

・・・・・・体・・・・・・10ml 中・・・・
 ・・・・・・・0.75ml(12mmol)と反応・・・・対応・・・・
 ・・・・・・・体・得・。

・・・・・・体・・・・・・6.5ml 中・酢
 酸・・・・・・87mg(1.1mmol)と反応・・・・対応
 ・・・・・・・体・・・・・・化合物(38)(・・・・・・
 =75:25)・よ・化 水 素 酸 塩・淡黄色固体と
 355mg(85%)得・。

¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆)・・・・・・体δ_{TMS}:9.30 (bs, 4H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7Hz,
 1H), 8.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (dd,
 J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H),
 3.61 (s, 2H), 3.46 (m), 2.07 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.85
 - 1.75 (2H), 1.73 - 1.63 (2H), 1.59 (m, 1H), 1.39
 (s, 9H), 1.25 - 1.12 (m, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 2H)

0149・

実施例 7

2-・・・・・・6- (4-・・・・・・
 ・)・・・・・・化合物
 (37)・

化 合 物 (38) ・よ・化 水 素 酸 塩
 334mg(0.606mmol)・塩化・・・・・・24ml・溶解
 ・・・・・・・溶液・・・・・・酢酸6.8ml(88mmol)

It refined residue which it acquires with silica gel column
 chromatography (chloroform: ethylacetate=4 : 1), 358 mg
 (77%)it acquired 2 -cyano-6- with {(4 -t-butoxycarbonyl
 methyl cyclohexyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene
 (trans: cis=78:22) as colorless solid.

<sup>1H-nmr (500 MHz, CD Cl₃) trans isomer;de
 <sub>TMS :8.21 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (2 H), 7.77 (s, 1H),
 7.61 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.52(dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H),
 5.29 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.08 (d,
 J=7.0 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.7 - 1.6(1 H),
 1.42 (s, 9H), 1.15 - 0.95 (m, 4H)

MS (EI): 406 (M⁺), 350

[0148]

2 - {(4 -t-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino
 carbonyl } methyl } - It converted to compound (38) from 6
 -cyano naphthalene, with method which is similar to Working
 Example 3.

Reacting with hydrogen sulfide 6 -cyano compound 327 mg
 (0.805 mmol), triethylamine 0.8 ml of namely, starting
 material and in the mixed solution of pyridine 8 ml, it
 acquired thio carbamoyl body which corresponds.

This thio carbamoyl body iodomethane 0.75 ml (12 mmol)
 with reacting in acetone 10 ml, it acquired thio imidate body
 which corresponds.

This thio imidate body ammonium acetate 87 mg (1.1 mmol)
 with reacting in methanol 6.5 ml, compound (38)(trans:
 cis=75:25) which is a amidino body which corresponds 355
 mg (85%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as pale
 yellow solid.

<sup>1H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆) trans isomer;de
 <sub>TMS :9.30 (bs, 4H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz,
 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80(dd, J=8.6,
 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.46
 (m), 2.07 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (2 H), 1.73 - 1.63(2
 H), 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.25 - 1.12 (m, 2H), 1.05 -
 0.95 (m, 2H)

[0149]

Working Example 7

2 -amidino-6- {(4 -carboxymethyl cyclohexyl) amino
 carbonyl } methyl } naphthalene {compound (37)}

It melted iodide hydrogen acid salt 334 mg (0.606 mmol) of
 compound (38) in methylene chloride 24 ml, trifluoroacetic
 acid 6.8 ml (88 mmol)added to this solution, 3 hours agitated

加・室温・3時間攪拌・。

反応液・低沸点物・減圧下・留去・残渣・
RP-18・精製・化合物7)(・水
=70:30)・よ・精製・化合物7)(・水
=73:27)・酢酸塩・褐色固体と
291mg(定量的)得・。

¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆)・
TMS:9.43 (s, 2H), 9.32 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (m), 2.09 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (2H), 1.75 - 1.65 (2H), 1.60 (m, 1H), 1.27 - 1.12 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 2H)

0150・

実施例 8

6-・2-・酢酸 6-・2-・
2.17g(12.8mmol)・N,N-
50ml・溶解・溶液・酢酸・
1.45ml(15.3mmol)・よ・炭酸・
2.66g(19.2mmol)・加・60 deg C・2時間攪拌・。

反応液・室温・水中・注・酢酸・抽出・抽出液・飽和重曹水・水・よ・飽和食塩水・洗浄・。

無水硫酸・乾燥・低沸点物・減圧下・留去・6-・2-・酢酸・無色固体と・2.88g(93%)得・。

0151・

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 8.15 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)

0152・

6-・2-・酢酸・
2.81g(11.7mmol)・50ml・溶解・
溶液・氷冷下 1N 水酸化・水溶液
14ml・加・と室温・1時間攪拌・。

・反応液・1N 塩酸・加・酸性(pH2~3)と・析出・固体・濾取・6-・2-・酢酸・無色固体と・2.49g(94%)得・。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.43 (s, 1H), 7.93 (d,

with room temperature.

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue with RP-18 column chromatography (methanol:water=70:30), compound (37) (trans: cis=73:27) 291 mg (quantitative) it acquired with trifluoroacetate as brown solid.

¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆) trans isomer; de
TMS: 9.43 (s, 2H), 9.32 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (m), 2.09 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (2H), 1.75 - 1.65 (2H), 1.60 (m, 1H), 1.27 - 1.12 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 2H)

[0150]

Working Example 8

6-cyano-2-naphthoxy acetic acid 6-cyano-2-naphthol 2.17g it melted (12.8 mmol) in N, N-dimethylformamide 50 ml, to this solution 2 hours it agitated with 60 deg C methyl bromoacetate 1.45 ml (15.3 mmol) and including potassium carbonate 2.66g (19.2 mmol).

You reset reaction mixture to room temperature, this poured to underwater, extracted with ethylacetate, washed extracted liquid with sodium bicarbonate-saturated water water and saturated saline.

After drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum, 2.88 g (93%) it acquired 6-cyano-2-naphthoxy methyl acetate as colorless solid.

[0151]

¹H-nmr (CDCl₃); de TMS: 8.15 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)

[0152]

6-cyano-2-naphthoxy methyl acetate 2.81g it melted (11.7 mmol) in ethanol 50 ml, it reset to room temperature after this in this solution including under ice cooling 1N sodium hydroxide water solution 14 ml, 1 hour agitated.

acidic (pH 2~3) with it did in this reaction mixture including 1 N hydrochloric acid, it filtered solid which was precipitated, 2.49 g (94%) it acquired 6-cyano-2-naphthoxy acetic acid as colorless solid.

¹H-nmr (DMSO-d₆); de TMS: 8.43 (s, 1H), 7.93 (d,

J=9.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.29 (s, 2H)

(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.29 (s, 2H)

IR (KBr):			3400,	2210,	1615,	1260,	1225	cm ⁻¹	
			3400,	2210,	1615,	1260,	1225	cm ⁻¹	
mp	°C								

0153

[0153]

実施例 9

Working Example 9

4-酢酸

4-bipyridyl methyl acetate

4-塩酸塩 50.6g(373mmol) 200ml 加水酸化 14.9g(373mmol) 水 100ml 溶解 溶液 加

4-piperidone acetate 50.6g solution which next melts sodium hydroxide 14.9g (373 mmol) in water 100 ml including tetrahydrofuran 200 ml, was added to (373 mmol).

溶液 塩化 54ml(378mmol) 30ml 溶解 溶液 水酸化 14.9g(373mmol) 水 100ml 溶解 溶液 氷冷下 同時 30 分間 滴下 室温 2.5 時間攪拌

In this solution, 30 min applying solution which melts benzyloxycarbonyl chloride 54 ml (378 mmol) in tetrahydrofuran 30 ml and solution which melts sodium hydroxide 14.9g (373 mmol) in water 100 ml simultaneously on under ice cooling, it dripped, after that 2.5 hours agitated with room temperature.

反応液 酢酸 抽出 抽出液 飽和食塩水 よ 水 洗浄 無水硫酸 乾燥 低沸点物 減圧下 留去 N- 淡黄色油状と 77.4g(89%)得

It extracted reaction mixture with ethylacetate, washed extracted liquid with the saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate, removing low boiling substance under vacuum, 77.4 g (89%) it acquired with N- benzyloxycarbonyl-4- piperidone as the pale yellow oily.

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 7.38 - 7.36 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.78 (t, J=6.2Hz, 4H), 2.44 (t, J=6.1Hz, 4H)

¹H-nmr (CD Cl₃); δ_{TMS}: 7.38 - 7.36 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.78 (t, J=6.2 Hz, 4H), 2.44 (t, J=6.1 Hz, 4H)

0154

[0154]

N- 4- 4.52g(19.4mmol) 3.2ml(20mmol) 50ml 溶解 溶液 1.24g(53.9mmol) 13ml 溶解 溶液 氷冷下 加 室温 3.5 時間攪拌

N- benzyloxycarbonyl-4- piperidone 4.52g (19.4 mmol) and it melted dimethyl phosphono methyl acetate 3.2 ml (20 mmol) in benzene 50 ml, after that 3.5 hours it agitated with room temperature sodium methoxide solution which melts sodium 1.24g (53.9 mmol) in methanol 13 ml in this solution in addition to under ice cooling.

反応液 減圧下 濃縮 残液 酢酸 抽出 抽出液 飽和食塩水 よ 水 洗浄 無水硫酸 乾燥 低沸点物 減圧下 留去

It concentrated this reaction mixture under vacuum, extracted residual liquid with ethylacetate, washed extracted liquid with saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

得・れ 残渣・・・・・・
 ・(n-・・・・酢酸・・・・=4:1~2:1)・よ 精
 製・N-・・・・・・4-・・・・
 ・・・・・酢酸・・・・淡黄色油状と
 3.64g(65%)得・。

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 7.38 - 7.33 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (dd, J=11.0, 4.8Hz, 4H), 2.96 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.30 (t, J=5.5Hz, 2H)

0155・

N-・・・・・・4-・・・・
 酢酸・・・・1.54g(5.32mmol)・・・・100ml
 ・溶解・・・・溶液・・・・10%・・・・炭素
 1.32g・加・水素雰囲気下・室温・20時間攪
 拌・・・・。

反応液・濾過・・・・濾液・・・・低沸点物・減
 圧下・留去・4-・・・・酢酸・・・・
 ・状と・730mg(87%)得・。

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 3.58 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.14 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.53 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.02 (ddd, J=24.0, 12.0, 4.0Hz, 2H)

0156・

実施例 10

2-・・・・-6- (4-・・・・
 ・・・・・)・・・・化合物
 (9)・

6-・・・・-2-・・・・酢酸 834mg(3.67mmol)・
 N,N-・・・・15ml・溶解・・・・
 溶液・1-(3-・・・・)-3-・・・・
 ・・・・・塩 704mg(3.67mmol)・よ 4-
 ・・・・・酢酸・・・・577mg(3.67mmol)・加
 ・室温・16時間攪拌・・・・。

反応液・水中・注・酢酸・・・・抽出・抽
 出液・飽和食塩水・よ 水・洗浄・無水硫酸
 ・・・・・乾燥・・・・低沸点物・減圧
 下・留去・・・・。

得・れ 残渣・・・・・・
 ・(n-・・・・酢酸・・・・=5:5~1:9)・よ 精
 製・2-・・・・-6- (4-・・・・
 ・・・・・)・・・・無
 色固体と・448mg(33%)得・。

0157・

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃) δ_{TMS}: 8.15 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.30 (dd, J=9.0,

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=4 : 1~2:1), 3.64 g (65%) it acquired with N- benzyloxycarbonyl-4- jp9 di jp9 methyl acetate as pale yellow oily.

¹H-nmr (CD Cl₃);de _{TMS}: 7.38 - 7.33 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (dd, J=11.0, 4.8 Hz, 4H), 2.96 (t, J=5.6 Hz, 2H),2.30 (t, J=5.5 Hz, 2H)

[0155]

It melted N- benzyloxycarbonyl-4- jp9 di jp9 methyl acetate 1.54g (5.32 mmol) in methanol 100 ml, to this solution under hydrogen atmosphere, 20 hour it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 1.32g.

After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, 730 mg (87%) it acquired 4 -bipyridyl methyl acetate as paste.

¹H-nmr (CD Cl₃);de _{TMS}: 3.58 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.14 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.53 (d, J=12.0 Hz, 2H),1.02 (ddd, J=24.0, 12.0, 4.0 Hz, 2H)

[0156]

Working Example 10

2 -amidino-6- { {(4 -methoxycarbonyl methyl piperidino) carbonyl } methoxy } naphthalene { compound (9) }

6 -cyano -2- naphthoxy acetic acid 834 mg it melted (3.67 mmol) in N, N- dimethylformamide 15 ml, to this solution 16 hours itagitated with room temperature 1 - (3 -dimethylaminopropyl) - 3 -ethyl carbodiimide acetate 704 mg (3.67 mmol) and 4 -bipyridyl methyl acetate 577 mg including(3.67 mmol).

You poured reaction mixture to underwater, extracted with ethylacetate, washed extracted liquid with saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate,you removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=5:5~1:9), 448 mg (33%)it acquired 2 -cyano-6- with { {(4 -methoxycarbonyl methyl piperidino) carbonyl } methoxy } naphthalene as colorless solid.

[0157]

¹H-nmr (500 MHz, CD Cl₃);de _{TMS}: 8.15 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.22

2.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13 (td, J=12.7, 1.7Hz, 1H), 2.67 (td, 1H, J=12.7, 2.4Hz, 1H), 2.24 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.30 - 1.11 (m, 2H)

0158 *

2- (4-) 化合物 (9) 交換 実施例 3 と同様 方法 行 。

原料 2- 体 448mg(1.22mmol) 2ml よ 14ml 混合液中 硫化水素と反応 対応 体得 。

体 10ml 中 1.0ml(16mmol)と反応 対応 体得 。

体 5ml 中 酢酸 500mg(6.49mmol)と反応 対応 体 化合物(9) 酢酸塩 褐色固体と 128mg(21%)得 。

溶出 液 塩化 9:1~7:3 用 。

0159 *

¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ_{TMS}:10.26 - 8.90 (br, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 4.99 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.30 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (t, J=12.6Hz, 1H), 2.67 (t, J=12.6Hz, 1H), 2.29 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 1H)

0160 *

実施例 11

2- (4-) 化合物(8) 。

化合物(9) 酢酸塩 86mg(0.17mmol) 5ml よ 1N 水酸化 水溶液 0.87ml(0.87mmol) 加 室温 1 時間攪拌 。

反応液 酸一水和物 加 中和 析出 固体 水と 混合溶媒 再結晶 化合物(8) 酸塩 黄色結

(d, J=2.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13 (td, J=12.7, 1.7 Hz, 1H), 2.67 (td, 1H, J=12.7, 2.4 Hz, 1H), 2.24 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.30 - 1.11 (m, 2H)

[0158]

2 -cyano-6- it converted to compound (9) from {(4 -methoxycarbonyl methyl piperidino) carbonyl } methoxy } naphthalene, with the method which is similar to Working Example 3.

Reacting with hydrogen sulfide 2 -cyano compound 448 mg (1.22 mmol), triethylamine 2 ml of namely, starting material and in the mixed solution of pyridine 14 ml, it acquired thio carbamoyl body which corresponds.

This thio carbamoyl body iodomethane 1.0 ml (16 mmol) with reacting in acetone 10 ml, it acquired thio imidate body which corresponds.

This thio imidate body ammonium acetate 500 mg (6.49 mmol) with reacting in methanol 5 ml, compound (9) which is a amidino body which corresponds 128 mg (21%) it acquired with acetic acid salt as brown solid.

Furthermore, eluate of silica gel column chromatography used methylene chloride: methanol=9 : 1~7:3.

[0159]

¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆); δ_{TMS}:10.26 - 8.90 (br, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.30 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.67 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 1H)

[0160]

Working Example 11

2 -amidino-6- {(4 -carboxymethyl piperidino) carbonyl } methoxy } naphthalene {compound (8)}

To acetic acid salt 86 mg (0.17 mmol) of compound (9) 1 hour it agitated with room temperature including ethanol 5 ml and 1 N sodium hydroxide water solution 0.87 ml (0.87 mmol).

It neutralized in this reaction mixture including tosyl acid monohydrate, recrystallization it did the solid which was precipitated from mixed solvent of water and the ethanol,

晶と・29mg(38%)得・。

¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ_{TMS} : 12.09 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.02 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.98 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.30 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.09 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.64 (t, J=13.0Hz, 1H), 2.29 (s, 1.5H), 2.18 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 1H)

0161 •

实施例 12

2-6-(4-) 化
合物(2) *

約-15 deg C・冷却 10ml・塩化・
 2.6ml(36mmol)・滴下・次・4・
 酸1.37g(9.57mmol)・
 徐・加・ 室温 3 日間攪拌
 . . .

反応液・減圧下・濃縮・析出・固体・濾取
 洗淨・4・
 酸・塩酸塩・無色固体と
 1.69g(91%)得。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.30 - 8.00 (bs, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.10 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 0.6H), 2.25 (m, 0.4H), 2.12 - 1.35 (m, 8H)

0162 •

6-
塩化
490mg(2.65mmol)
0.31ml(2.7mmol)
氷冷下
攪拌

・ 反応液 4-
酸 ・ 塩酸塩 513mg(2.7mmol) ・ N-
・ 0.31ml(2.7mmol) ・ 塩化
10ml ・ 溶解 ・ 溶液 氷冷下 ・ 加
室温 ・ 九 20 時間攪拌 ・

反応液・減圧下・濃縮・・・・・酢酸・・・・
 希釈・0.2N 塩酸・飽和食塩水・よ 水・洗浄
 ・・・・

compound (8) 29 mg (38%) it acquired with tosylate as the yellow crystal.

¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆); δ: TMS : 12.09 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.09 (t, J=12.0 Hz, 1H), 2.64 (t, J=13.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 1.5H), 2.18 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 1H).

[0161]

Working Example 12

2-amidino-6-{{(4-methoxycarbonyl cyclohexyl) amino
carbonyl} methoxy} naphthalene {compound (2)}

Approximately, - it dripped thionyl chloride 2.6 ml (36 mmol) to methanol 10 ml which was cooled in 15 deg C, 4 -amino cyclohexanecarboxylic acid 1.37g added (9.57 mmol) next, gradually after that reset to room temperature and 3 -day period agitated.

It concentrated reaction mixture under vacuum, it filtered solid which was precipitated, washed with diethyl ether, 4-amino cyclohexyl carboxylic acid methyl 1.69 g (91%) it acquired with acetate as colorless solid.

¹H-NMR (DMSO-d₆); δ: 8.30 - 8.00 (bs, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.10 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 0.6H), 2.25 (m, 0.4H), 2.12 - 1.35 (m, 8H)

[0162]

6-cyano-2-naphthoxy acetic acid 603 mg it melted (2.65 mmol) in methylene chloride 10 ml, 3 hours it agitated that way to this solution 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine 490 mg (2.65 mmol) and N-methylmorpholine 0.31 ml (2.7 mmol) in addition to under ice cooling.

In this reaction mixture, you reset to room temperature after this 4-amino cyclohexyl carboxylic acid methyl acetate 513 mg (2.7 mmol) and the solution which melts N-methylmorpholine 0.31 ml (2.7 mmol) in methylene chloride 10 ml in addition to under ice cooling, 20 hour agitated this.

After concentrating reaction mixture under vacuum, it diluted with the ethylacetate, washed with 0.2 Nhydrochloric acid * saturated saline and water.

無水硫酸 乾燥 低沸点
物・減圧下・留去

得・れ 残渣
・ (n- 酢酸 . . . =1:1) . . . よ 精製 . . .
2- . . . -6- . . . (4-) 無色
固体と . 687mg(71%)得 . . .

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS} : 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.62 - 6.30 (dx2, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.13 - 3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.60 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.10 (m, 8H)

0163 .

2- . . . -6- . . . (4-) 化
合物(2) . . . 変換 . 実施例 3 と同様 . 行 . . .
.

. 原料 . 2- 体683mg(1.86mmol)
. 2ml . よ 20ml . 混
合液中・硫化水素と反応 . . . 対応
. 体・得 . . .

. 体 15ml 中 . . .
. 1.5ml(24mmol)と反応 . . . 対応 . . .
. 体・得 . . .

. 体 10ml 中・酢酸
. 108mg(1.40mmol)と反応 . . . 対
応 体 . . . 化合物(2) . よ 化 水素
酸塩・黄色固体と . 219mg(23%)得 . . .

. 溶出
液・塩化 ≈19:1~9:1 . 用 . . .
.

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ_{TMS} : 9.10 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 4.66, 4.64 (each s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.95 - 1.25 (m, 8H)

0164 .

実施例 13

2- . . . -6- . . . (4-)
. 化合物(1) . . .

化合物(2)218mg(0.426mmol) 10ml
・よ 1N 水酸化 水溶液 5ml . 加 . . .
室温 . 1 時間攪拌 . . .

. . . 反応液 . 1N 塩酸 . 加 . . . 酸性(pH2~3)と
.

After drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=1:1), 687 mg (71%)it acquired 2 -cyano-6- with { {(4 -methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } naphthalene as colorless solid.

¹H-nmr (CD Cl₃); de _{TMS} : 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.62 - 6.30 (dx2, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.13 - 3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.60 - 2.20(m, 1H), 2.05 - 1.10 (m, 8H)

[0163]

2 -cyano-6- it converted to compound (2) from { {(4 -methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } naphthalene, in sameway as Working Example 3.

2 -cyano compound 683 mg (1.86 mmol) of namely, starting material reacting with hydrogen sulfide in mixed solution of triethylamine 2 ml and pyridine 20 ml, it acquired thio carbamoyl body which corresponds.

This thio carbamoyl body iodomethane 1.5 ml (24 mmol) with reacting in acetone 15 ml, it acquired thio imidate body which corresponds.

This thio imidate body ammonium acetate 108 mg (1.40 mmol) with reacting in methanol 10 ml, compound (2)which is a amidino body which corresponds 219 mg (23%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as yellow solid.

Furthermore, eluate of silica gel column chromatography used methylene chloride: methanol=1 9 : 1~9 : 1.

¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆); de _{TMS} : 9.10 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 -7.39 (m, 2H), 4. 66 and 4. 64 (each s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.95 - 1.25(m, 8H)

[0164]

Working Example 13

2 -amidino-6- { {(4 -carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } naphthalene { compound (1) }

compound (2) to 218 mg (0.426 mmol) 1 hour it agitated with room temperature including ethanol 10 ml and 1 N sodium hydroxide water solution 5 ml.

acidic (pH 2~3) with it did in this reaction mixture including

・ 減圧下 ・ ・ ・ ・ ・ 留去 ・ ・ ・ 。

・ ・ ・ 析出 ・ ・ 結晶 ・ 濾取 ・ ・ 少量 ・ 水 ・ 洗浄
・ ・ ・ 化合物(1) ・ 塩酸塩 ・ 無色固体と ・
67mg(39%)得 ・ 。

¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ_{TMS}: 12.10 (bs, 1H), 9.42 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.33 (m, 4H)

0165 ・

実施例 14

6- ・ ・ ・ -2- ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 酸 ・ ・ ・ -2- ・ ・ ・
・ ・ ・ ・ ・ 2.00g(8.51mmol) ・ 2- ・ ・ ・ -2- ・ ・ ・
・ 9.0ml(85mmol) ・ よ ・ t- ・ ・ ・ ・ 50ml ・ 加
・ ・ 。

・ ・ 混合溶液 ・ ・ 亜塩素酸 ・ ・ ・ ・ ・
(85%)1.16g(10.9mmol) ・ よ ・ ・ 酸二水素 ・ ・
・ ・ ・ 二水和物 1.08g(6.92mmol) ・ 水 8.6ml ・
溶解 ・ ・ 溶液 ・ 室温 ・ 滴下 ・ ・ ・ ・ ・ と 日 攪
拌 ・ ・ 。

反応液 ・ 6N 水酸化 ・ ・ ・ ・ 水溶液 ・ 加 ・ ・
・ ・ ・ 性と ・ ・ ・ ・ 水 120ml ・ 加 ・ ・ ・ ・ ・
・ ・ ・ ・ ・ 洗浄 ・ ・ 。

水層 ・ 濃塩酸 ・ 酸性(pH1~2)と ・ 析出 ・ ・ 固
体 ・ 濾取 ・ 6- ・ ・ ・ -2- ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 酸
無色固体と ・ 1.48g(69%)得 ・ 。

0166 ・

6- ・ ・ ・ ・ -2- ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 酸
1.00g(3.98mmol) ・ ・ ・ ・ ・ 15ml 加
・ ・ ・ ・ 混合液 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
908mg(8.40mmol) ・ よ ・ 4- ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
・ 49mg(0.40mmol) ・ 加 ・ ・ 次 ・ ・ ・ ・ ・
・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 908mg(4.40mmol) ・ 加 ・ ・ 室
温 ・ 42 時間 攪拌 ・ ・ 。

反応液 ・ 濾過 ・ 濾液 ・ ・ 低沸点物 ・ 減圧下 ・
留去 ・ ・ 。

得 ・ れ 残渣 ・ 酢酸 ・ ・ ・ ・ と n- ・ ・ ・ ・ 混合
溶媒 ・ ・ 再結晶 ・ 6- ・ ・ ・ ・ -2- ・ ・ ・ ・ ・
・ 酸 ・ ・ ・ ・ ・ 無色結晶と ・ 620mg(45%)得
・ 。

0167 ・

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 8.61 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.7,

1 Nhydrochloric acid, removed the ethanol under vacuum.

It filtered crystal which was precipitated here, washed with the water of trace, compound (1) 67 mg (39%) it acquired with the acetate as colorless solid.

<sup>1H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆);de <sub>TMS : 12.10 (bs, 1H), 9.42 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.33 (m, 4H)

[0165]

Working Example 14

6 -cyano -2- naphthalenecarboxylic acid 6-bromo -2- naphthaldehyde 2.00g 2 -methyl -2- butene 9.0 ml (85 mmol) and t-butanol 50 ml was added to (8.51 mmol) .

In this mixed solution, chlorous acid sodium (85%) it dripped solution which melts sodium dihydrogen phosphate dihydrate 1.08g (6.92 mmol) in water 8.6 ml 1.16 g (10.9 mmol) and with room temperature, after that 1 day agitated.

In reaction mixture after making alkaline including 6 Nsodium hydroxide water solutions, you washed with diethyl ether including water 120 ml.

acidic (pH 1~2) with it did water layer with concentrated hydrochloric acid, it filtered the solid which was precipitated, 1.48 g (69%) it acquired 6 -bromo -2- naphthalenecarboxylic acid as colorless solid.

[0166]

6 -bromo -2- naphthalenecarboxylic acid 1.00g 15 ml it added diethyl ether to (3.98 mmol) , to this mixed solution 42 hours it agitated with room temperature including benzyl alcohol 908 mg (8.40 mmol) and 4 -dimethylamino pyridine 49 mg (0.40 mmol), including dicyclohexyl carbodiimide 908 mg (4.40 mmol) next.

reaction mixture was filtered, from filtrate low boiling substance was removed under the vacuum.

recrystallization it did residue which it acquires from mixed solvent of the ethylacetate and n- hexane, 620 mg (45%) it acquired 6 -bromo -2- naphthalenecarboxylic acid benzyl as colorless crystal.

[0167]

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de <sub>TMS : 8.61 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.7, 1.6 Hz,

1995-7-18

1.6Hz, 1H), 7.6 - 7.2 (m, 5H), 5.44 (s, 2H)

0168 •

6- 2- 酸
600mg(1.76mmol) 1,3- 2-
1.8ml 加 次 化第一銅
220mg(2.46mmol) 加 150 deg C 8時間攪
拌

反應液・室温・．．．．． 吡啶・．．．．． 希
 釈・飽和重曹水・洗淨・水層・吡啶・．．．
 ・抽出・．。

抽出液を酢酸層と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸乾燥し、低沸点物を減圧で留去する。

得・れ 残渣
・(n- :酢酸 . . . =5:1)・よ 精製 . .
6-・2- . . . 酸 . . . 無色
固体と・ 210mg(42%)得・。

0169 •

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS} : 6.68 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.6 - 7.2 (m, 5H), 5.46 (s, 2H)

0170 -

6- β -D-2- α -D-酸
210mg(0.73mmol) 2ml 溶解
溶液 10% 炭素 21mg
加水素雰開氣下室溫 4 時間攪拌。

・ 反応液・0.5N 水酸化 ・ ・ ・ 水溶液 1.5ml
・ 加 ・ 析出物 ・ 溶解 ・ ・ ・ ・ 濾過 ・ 濾紙
上 ・ ・ ・ ・ 炭素 ・ 0.5N 水酸化 ・ ・ ・ 水
溶液 ・ 洗浄 ・ 濾液と洗浄液 ・ 合 ・ ・ ・ れ
減圧下 ・ 濃縮 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 洗
浄 ・ ・ ・

水層・濃塩酸・加・酸性(pH1~2)と・析出・
・固体・濾取・6-・・・2-・
酸・無色粉末と・100mg(69%)得・。

0171 -

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.6Hz, 1H)

0172 •

实施例 15

1H), 7.6 - 7.2 (m, 5H), 5.44 (s, 2H)

[0168]

6-bromo-2-naphthalenecarboxylic acid benzyl 600 mg to (1.76 mmol) 8-hour it agitated with 150 deg C 1 and 3-dimethyl-2-imidazolidinone 1.8 ml including, including cuprous cyanide 220 mg (2.46 mmol) next.

You reset reaction mixture to room temperature, diluted this with ethylacetate, washed with sodium bicarbonate-saturated water, extracted water layer with ethylacetate.

This extracted liquid and ethyl acetate layer ahead together were washed with saturated saline and water, after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=5: 1), 210 mg (42%)it acquired 6 -cyano -2- naphthalenecarboxylic acid benzyl as colorless solid.

[0169]

¹H-nmr (CD Cl₃);de ¹TMS : 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H),7.6 - 7.2 (m, 5H), 5.46 (s, 2H)

[0170]

6 -cyano -2- naphthalenecarboxylic acid benzyl 210 mg it melted (0.73 mmol) in tetrahydrofuran 2 ml, to this solution under hydrogen atmosphere, 4 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 21 mg.

After melting precipitate in this reaction mixture including 0.5 Nlithium hydroxide aqueous solution 1.5 ml, itfiltered, washed palladium-carbon on filter paper with 0.5 Nlithium hydroxide aqueous solution, adjusted the filtrate and wash liquid, after concentrating this under vacuum, itwashed with diethyl ether.

acidic (pH 1~2) with it did in water layer including concentrated hydrochloric acid, it filtered solid which was precipitated, 100 mg (69%) it acquired 6 -cyano -2-naphthalenecarboxylic acid as colorless powder.

[0171]

¹H-nmr (DMSO-d₆); δ TMS : 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.6 Hz, 1H)

[0172]

Working Example 15

4- 酢酸

4- 13.9g(100mmol) . N,N-
 20ml . 溶解 溶液
 . 酢酸 t- 29.3g(150mmol) . よ . 炭酸
 27.6g(200mmol) . 加 . . 70 deg C . 4 時間
 攪拌

反応液 . 酢酸 100ml . 希釈 水
 . 洗浄 . 水層 . 酢酸 抽出

. . 抽出液 . 有機層 . 合 水 . 洗浄
 . 無水硫酸 乾燥 低
 沸点物 . 減圧下 . 留去

得 . れ . 残渣
 . (n- : 酢酸 =5:1) . よ . 精製
 酢酸 と n- 混合溶媒
 再結晶 4- 酢酸 淡
 黄色結晶と 21.8g(86%)得

0173 .

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS} :8.21 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.1Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

IR(KBr): 1740, 1590, 1500, 1330, 1240, 1160 cm⁻¹

0174 .

4- 酢酸 t-
 19.3g(76.0mmol) 100ml . 溶解
 溶液 . 10% 炭素 1.0g . 加 . . 水
 素雰囲気下 . 室温 . 18 時間攪拌

反応液 . 濾過 . 濾液 . . 低沸点物 . 減圧下 .
 留去 酢酸 淡褐
 色油状と 16.8g(99%)得

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS} :6.62 (d, J=6.6Hz, 2H), 6.49 (d, J=6.6Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)

IR(neat): 3350, 2950, 1740, 1510, 1220, 1150 cm⁻¹

0175 .

実施例 16

2- -6- 4-(t-) .
 化合物(27) .

6- -2- 酸
 95mg(0.48mmol) . 塩化 2ml . よ . 2- .
 -4,6- -1,3,5-
 86mg(0.49mmol) . 加 . . 次 . . 氷冷下 . N- .
 0.054ml(0.49mmol) . 加

4-aminophenoxy t-butyl acetate

4-nitro phenol 13.9g it melted (100 mmol) in N, N-dimethylformamide 20 ml, to this solution 4 hours itagitated with 70 deg C bromoacetic acid t-butyl 29.3 g (150 mmol) and including the potassium carbonate 27.6g (200 mmol).

reaction mixture was diluted with ethylacetate 100 ml, this was washed with water, water layer was extracted with ethylacetate.

This extracted liquid and organic layer ahead were washed together with water, after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n-hexane: ethylacetate=5:1), furthermore recrystallization did from mixed solvent of ethylacetate and n-hexane, 21.8 g (86%) it acquired 4-nitro phenoxy t-butyl acetate as pale yellow crystal.

[0173]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆); de <sub>TMS :8.21 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

IR (KBr): 1740, 1590, 1500, 1330, 1240 and 1160 cm⁻¹

[0174]

4-nitro phenoxy t-butyl acetate 19.3g it melted (76.0 mmol) in ethanol 100 ml, to this solution under hydrogen atmosphere, 18-hour it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 1.0g.

It filtered reaction mixture, from filtrate removed low boiling substance under the vacuum, 16.8 g (99%) it acquired 4-aminophenoxy t-butyl acetate as light brown oily.

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆); de <sub>TMS :6.62 (d, J=6.6 Hz, 2H), 6.49 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)

IR (neat): 3350, 2950, 1740, 1510, 1220 and 1150 cm⁻¹

[0175]

Working Example 16

2-amidino-6-{4-(t-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl} naphthalene {compound (27)}

Next 3 hours it agitated that way to under ice cooling including N-methylmorpholine 0.054 ml (0.49 mmol) 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid 95 mg to (0.48 mmol) methylene chloride 2 ml and 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine 86 mg including (0.49

J=9.1Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.1Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

0179

実施例 17

2- -6- 4-() 化合物(21)

化合物(27) 36mg (0.66mmol) 酢酸 0.5ml 加 室温 30 分間攪拌。

反応液 2ml 加 析出 固体 濾取 化合物(21) よ 化 水素酸 塩 褐色固体と 25mg (63%) 得。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS}: 13.4 - 12.6 (br), 10.45 (s, 1H), 9.49 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.68 (s, 2H)

0180

実施例 18

2- -6- 4-() 化合物(68) p- 安息香酸 20.0g (87.6mmol) N,N- 200ml 溶解 溶液 酢酸 9.1ml (96mmol) よ 炭酸 18.2g (132mmol) 加 60 deg C 20 時間攪拌。

反応液 室温 水中 注 析出 固体 濾取 p- 安息香酸 無色固体と 23.7g (90%) 得。

0181

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 8.03 (d, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 5H), 6.82 (d, 2H, J=8.9Hz), 5.33 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)

mp 59 - 61 deg C

0182

p- 安息香酸 23.6g (78.6mmol) 400ml 溶解 溶液 10% 炭素 2.4g 加 水素 雰囲気下 室温 6 時間攪拌。

反応液 濾過 濾液 低沸点物 減圧下 留去 得 固体 再結晶 p- 安息香酸 無色結晶と 14.9g (90%) 得。

4.63 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

[0179]

Working Example 17

2-amidino-6- {4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl } naphthalene {compound (21)}

compound (27) to 36 mg (0.66 mmol) 30 min it agitated with room temperature including trifluoroacetic acid 0.5 ml.

Filtering solid which was precipitated including diethyl ether 2 ml, in the reaction mixture, compound (21) 25 mg (63%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as the brown solid.

¹H-nmr (DMSO-d₆); δ_{TMS}: 13.4 - 12.6 (br), 10.45 (s, 1H), 9.49 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H)

[0180]

Working Example 18

2-amidino-6- it melted {4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy } naphthalene {compound (68)} p-hydroxybenzoic acid benzyl 20.0 g (87.6 mmol) in the N,N-dimethylformamide 200 ml, to this solution 20 hour it agitated with 60 deg C methyl bromoacetate 9.1 ml (96 mmol) and including potassium carbonate 18.2g (132 mmol).

You reset reaction mixture to room temperature, this poured to underwater, filtering solid which was precipitated, 23.7 g (90%) you acquired with the p-methoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate as colorless solid.

[0181]

¹H-nmr (CDCl₃); δ_{TMS}: 8.03 (d, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 5H), 6.82 (d, 2H, J=8.9 Hz), 5.33 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)

mp 59 - 61 deg C

[0182]

It melted p-methoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate 23.6g (78.6 mmol) in methanol 400 ml, to this solution 2.4 g added 10% palladium-carbon, under hydrogen atmosphere, 6 hours agitated with room temperature.

After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, recrystallization it did solid which is acquired from the methanol, 14.9 g (90%) it acquired with p-methoxycarbonyl methoxy benzoic acid as colorless solid.

0183 *

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS}: 7.89 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

IR(KBr): 2900, 1740, 1670, 1300 - 1250 cm⁻¹

mp 170 - 173 deg C

0184 *

p-安息香酸 75mg(0.36mmol) 3ml 溶解 溶液 0.07ml(0.5mmol) 6- 2- 醯 101mg(0.36mmol) 加 室温 20 時間攪拌。

反応液 加 析出 固体 濾取 再結晶 化合物 (68) 醯 淡黄色結晶と 64mg(38%)得。

0185 *

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.48 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.9, 0.8Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.9, 0.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ¹³C-NMR(50MHz, DMSO-d₆) δ_{TMS}: 168.7, 165.6, 164.1, 162.2, 150.6, 135.6, 132.1, 130.8, 129.7, 129.4, 128.4, 125.5, 124.5, 123.5, 121.4, 119.0, 115.0, 64.7, 52.0, 39.8

IR(KBr): 3350, 3150, 1765, 1720, 1685, 1210, 1170 cm⁻¹

MS(SIMS): 379 (MH⁺)

0186 *

実施例 19

2- 6- 4-(t- 化合物(69)。

p-安息香酸 5.58g(24.4mmol) N,N- 80ml 溶解 溶液 酢酸t- 4.4ml(27mmol) よ 炭酸 5.14g(37.2mmol) 加 60 deg C 2 時間攪拌。

反応液 室温 水中 注 析出 固体 濾取 p-t- 安息香酸 無色固体と 8.35g(定量的)得。

crystal.

[0183]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 7.89 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

IR (KBr): 2900, 1740, 1670, 1300 - 1250 cm⁻¹

mp 170 - 173 deg C

[0184]

It melted p- methoxycarbonyl methoxy benzoic acid 75 mg (0.36 mmol) in pyridine 3 ml, to this solution 20 hour itagitated with room temperature including diisopropyl carbodiimide 0.07 ml (0.5 mmol) and 6 -amidino -2-naphthol methane sulfonate 101 mg (0.36 mmol).

It filtered solid which was precipitated including diethyl ether, in reaction mixture, recrystallization did from methanol, compound (68) 64 mg (38%) itacquired with methane sulfonate as pale yellow crystal.

[0185]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 9.48 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.9, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.9, 0.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) <sup>13C-nmr (50 MHz, DMSO-d₆);de <sub>TMS : 168.7, 165.6, 164.1, 162.2, 150.6, 135.6, 132.1, 130.8, 129.7, 129.4, 128.4, 125.5, 124.5, 123.5, 121.4, 119.0, 115.0, 64.7, 52.0, 39.8

IR (KBr): 3350 and 3150, 1765, 1720, 1685, 1210 and 1170 cm⁻¹

MS (SIMS): 379 (MH⁺)

[0186]

Working Example 19

2 -amidino-6- {4 - (t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy } naphthalene {compound (69)}

It melted p- hydroxybenzoic acid benzyl 5.58 g (24.4 mmol) in N, N- dimethylformamide 80 ml, to this solution 2 hours it agitated with 60 deg C bromoacetic acid t- butyl 4.4 ml (27 mmol) and including potassium carbonate 5.14g (37.2 mmol).

You reset reaction mixture to room temperature, this poured to underwater, you filtered solid which was precipitated, 8.35 g (quantitative) you acquired with p- t-butoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate as colorless solid.

0187 *

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 8.03 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 5H), 6.90 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)

0188 *

p-t-安息香酸 . . .
 . 8.22g(24.0mmol)100ml . 溶解
 . . . 溶液 . 10%炭素 . 800mg 加
 . . 水素雰囲気下 . 室温 . 8 時間攪拌 . . .

反応液 . 濾過濾液 . . 低沸点物 . 減
 圧下 . 留去 . p-t-
 安息香酸 . 無色固体と . 6.05g(定量的)得 . .

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 8.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)

0189 *

p-t-安息香酸
 157mg(0.62mmol)6ml . 溶解 . . .
 溶液
 0.10ml(0.64mmol) . よ . 2- -6-
 醯 175mg(0.62mmol) . 加 . .
 室温 . 19 時間攪拌 . . .

反応液 . 析出 . . 固体 . 濾取
 . . . 洗淨 . . 化合物(69) 醯
 . 淡黄色結晶と . 147mg(46%)得 . .

0190 *

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.47 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.25 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

0191 *

実施例 20

2- -6- 4-(.)
 化合物(67) .

化合物 (69) 醯
 140mg(0.27mmol) . 塩化14ml . 溶解
 . . . 溶液 酢酸3ml(40mmol) .
 加 . 室温 . 3 時間攪拌 . . .

反応液 . . 低沸点物 . 減圧下 . 留去 . 得 . れ
 . 残渣 と 混合
 溶媒 . . 再結晶 . . 化合物(7)
 酸塩 . 淡黄色結晶と . 80mg(64%)得 . .

[0187]

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de <sub>TMS : 8.03 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 5H), 6.90 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.56 (s, 2H),1.47 (s, 9H)

[0188]

It melted p- t-butoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate 8.22g (24.0 mmol) in methanol 100 ml, to this solution 800 mg added 10%palladium-carbon, under hydrogen atmosphere, 8 -hour agitated with room temperature.

After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, 6.05 g (quantitative) it acquired with p- t-butoxycarbonyl methoxy benzoic acid as colorless solid.

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de <sub>TMS : 8.07 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)

[0189]

It melted p- t-butoxycarbonyl methoxy benzoic acid 157 mg (0.62 mmol) in pyridine 6 ml, to this solution 19 hours itagitated with room temperature including diisopropyl carbodiimide 0.1 0 ml (0.64 mmol) and 2 -amidino-6-naphthol methane sulfonate 175 mg (0.62 mmol).

It filtered solid which was precipitated to reaction mixture, washed with diethyl ether, compound (69) 147 mg (46%) it acquired with methane sulfonate as the pale yellow crystal.

[0190]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 9.47 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.25 - 8.13 (m, 2H),8.01 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

[0191]

Working Example 20

2 -amidino-6- { 4 - (carboxy methoxy) benzoyl oxy } naphthalene {compound (67)}

It melted methane sulfonate 140 mg (0.27 mmol) of compound (69) in methylene chloride 14 ml, to this solution 3 hours it agitated with room temperature including trifluoroacetic acid 3 ml (40 mmol).

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, recrystallization it did residue which is acquired from mixed solvent of ethanol and diethyl ether, compound (67) 80 mg (64%) it acquired with methane sulfonate as pale yellow crystal

0192 *

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS} : 9.46 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.27 - 8.10(m, 2H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

¹³C-NMR(50MHz,DMSO-d₆) δ_{TMS} : 169.6, 165.5, 164.1, 162.4, 150.6, 135.6, 132.0, 130.8, 129.6, 129.4, 128.4, 125.4, 124.5, 123.5, 121.1, 118.9, 114.9, 64.6, 39.8

0193 *

実施例 21

2- -6- 4-() 化合物(80) p- 安息香酸 0.69g(3.3mmol) 塩化 10ml 溶解 溶液 2- -4,6- -1,3,5- 0.58g(3.3mmol) よ N- 0.36ml(3.3mmol) 加 氷冷下 3 時間攪拌 。

溶液 6- -2- 0.68g(3.1mmol) 塩化 10ml 溶解 溶液 加 室温 21 時間攪拌 5 時間加熱還流 。

反応液 塩化 希釈 水 よ 飽和食塩水 洗浄 無水硫酸 乾燥 低沸点物 減圧下 留去 。

得 れ 残渣 酢酸 再結晶 2- -6- 4-() 無色結晶と 0.73g(58%)得 。

0194 *

¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ_{TMS} : 10.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.9Hz, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.10 (d, J=6.9Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

0195 *

2- -6- 4-() 693mg(1.58mmol) 1,3- -2- 5ml 溶解 溶液 化第一銅 212mg(2.37mmol) 加 150 deg C 5 時間攪拌 。

sulfonate as pale yellow crystal.

[0192]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 9.46 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.27 - 8.10 (m, 2H), 8.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

<sup>13C-nmr (50 MHz, DMSO-d₆);de <sub>TMS : 169.6, 165.5, 164.1, 162.4, 150.6, 135.6, 132.0, 130.8, 129.6, 129.4, 128.4, 125.4, 124.5, 123.5, 121.1, 118.9, 114.9, 64.6, 39.8

[0193]

Working Example 2 1

2 -amidino-6- it melted {4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene {compound (80)} p- methoxycarbonyl methoxy benzoic acid 0.69g (3.3 mmol) in methylene chloride 10 ml, under ice cooling 3 hours itagitated to this solution 2 -chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine 0.58g (3.3 mmol) and including N- methylmorpholine 0.36 ml (3.3 mmol).

To this solution, 21 hour it agitated with room temperature 6 -bromo -2- naphthyl amine 0.68g including solution which melts (3.1 mmol) in methylene chloride 10 ml, furthermore 5 hours heating and refluxing did.

After diluting reaction mixture with methylene chloride, you washed with water, and saturated saline after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under vacuum.

recrystallization it did residue which it acquires from ethylacetate, 0.73 g (58%) it acquired 2 -bromo-6- with {4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene as colorless crystal.

[0194]

<sup>1H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆);de <sub>TMS : 10.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=6.9 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0195]

2 -bromo-6- it melted {4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene 653 mg (1.58 mmol) in 1 and 3 -dimethyl -2- imidazolidinone 5 ml, to this solution 5 hours it agitated with 150 deg C including cuprous cyanide 212 mg (2.37 mmol).

・ ・ 反応液 ・ 酢酸 ・ ・ ・ ・ 希釈 ・ 飽和重曹水
・ 洗浄 ・ ・ ・ 。

水層 ・ ・ ・ ・ 酢酸 ・ ・ ・ ・ 抽出 ・ 抽出液 ・ 先
・ 有機層合 ・ ・ ・ ・ 水 ・ 洗浄 ・ 無水硫酸 ・ ・
・ ・ ・ ・ ・ 乾燥 ・ ・ ・ ・ ・ 低沸点物 ・ 減圧下 ・
留去 ・ ・ ・ 。

得 ・ れ ・ 残渣 ・ 酢酸 ・ ・ ・ ・ と n- ・ ・ ・ ・ ・ 混合
溶媒 ・ ・ 再結晶 ・ 2- ・ ・ ・ ・ 6- 4- (・ ・ ・ ・ ・
・ ・ ・ ・ ・) ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 無
色結晶と ・ 260mg(46%)得 ・ 。

0196 ・

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS} : 10.50 (s, 1H), 8.60
(s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 - 7.89 (m, 5H), 7.74 (d,
J=8.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.94 (s,
2H), 3.73 (s, 3H)

0197 ・

2- ・ ・ ・ ・ 6- 4- (・ ・ ・ ・ ・) ・ ・ ・ ・
・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 化合物(80) ・ 変換
・ ・ 実施例 3 と同様 ・ 方法 ・ 行 ・ ・ ・ 。

・ ・ ・ ・ ・ 原料 ・ 2- ・ ・ ・ ・ 体 200mg(0.55mmol)
・ ・ ・ ・ ・ 0.6ml ・ よ ・ ・ ・ ・ 6ml ・ 混
合液中 ・ 硫化水素と反応 ・ ・ ・ ・ 対応 ・ ・ ・ ・
・ ・ ・ ・ ・ 体 ・ 得 ・ 。

・ ・ ・ ・ ・ 体 ・ ・ ・ ・ 10ml 中 ・ ・
・ ・ ・ ・ 1.0ml(16mmol)と反応 ・ ・ ・ ・ 対応 ・ ・
・ ・ ・ ・ ・ 体 ・ 得 ・ 。

・ ・ ・ ・ ・ 体 ・ ・ ・ ・ 10ml 中 ・ 酢酸
・ ・ ・ ・ 70mg(0.91mmol)と反応 ・ ・ ・ ・ 対応
・ ・ ・ ・ 体 ・ ・ 化合物(80) ・ よ ・ 化 ・ 水素酸
塩 ・ 淡黄色固体と ・ 105mg(39%)得 ・ 。

・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 溶出
液 ・ 塩化 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 19:1~9:1 ・ 用 ・
・ 。

0198 ・

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS} : 10.51 (s, 1H), 9.24
(bs, 4H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 - 7.98
(m, 5H), 7.79 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.11 (d,
J=8.6Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

0199 ・

実施例 22

2- ・ ・ ・ ・ 6- 4- (・ ・ ・ ・ ・) ・ ・ ・ ・
・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ 化合物(74) ・

化合物(80) 68mg(0.14mmol) ・ ・ ・ ・ ・ 10ml
・ よ ・ 1N 水酸化 ・ ・ ・ ・ ・ 水溶液

It diluted this reaction mixture with ethylacetate, washed with sodium bicarbonate-saturated water.

Furthermore it extracted water layer with ethylacetate, in combination with extracted liquid to organic layer ahead, it washed with water, after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

recrystallization it did residue which it acquires from mixed solvent of the ethylacetate and n- hexane, 260 mg (46%) it acquired 2 -cyano-6- with { 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene as colorless crystal.

[0196]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆); de <sub>TMS : 10.50 (s, 1H),
8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 - 7.89 (m, 5H), 7.74 (d,
J=8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.73 (s,
3H)

[0197]

2 -cyano-6- it converted compound (80) from { 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene, with method which is similar to Working Example 3.

2 -cyano compound 200 mg (0.55 mmol) of namely, starting material reacting with hydrogen sulfide in mixed solution of triethylamine 0.6 ml and pyridine 6 ml, it acquired thio carbamoyl body which corresponds.

This thio carbamoyl body iodomethane 1.0 ml (16 mmol) with reacting in acetone 10 ml, it acquired thio imidate body which corresponds.

This thio imidate body ammonium acetate 70 mg (0.91 mmol) with reacting in methanol 10 ml, compound (80) which is a amidino body which corresponds 105 mg (39%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as pale yellow solid.

Furthermore, eluate of silica gel column chromatography used methylene chloride: methanol=1 9 : 1~9 : 1.

[0198]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆); de <sub>TMS : 10.51 (s, 1H),
9.24 (bs, 4H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 - 7.98 (m,
5H), 7.79 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.94
(s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0199]

Working Example 2 2

2 -amidino-6- { 4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino } naphthalene { compound (74) }

compound (80) to 68 mg (0.14 mmol) 5 min it agitated with room temperature including ethanol 10 ml and 1 N sodium

1.0ml(1.0mmol)・加・室温・5分間攪拌・。

・反応液・1N 塩酸・加・酸性(pH3~4)と・析出・固体・濾取・化合物(4)・塩酸塩・淡褐色固体と・32mg(60%)得・。

¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ_{TMS}: 13.06 (bs, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 9.13 (s, 2H), 8.62 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.44 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.05 - 7.99 (m, 3H), 7.80 (dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.80 (s, 2H)

0200・

実施例 23

2-(N-
(4-
化合物(12)・

6-(N-
酢酸 500mg(1.32mmol)・酢酸・
229mg(1.45mmol)・よ 1-
195mg(1.45mmol)・N,N-
25ml・懸濁・懸濁液・
1-(3-
塩酸塩 281mg(1.45mmol)・加・室温・
18 時間攪拌・。

反応混合物・水と酢酸・混合液・注・
有機層・分離・。

・有機層・水・飽和重曹水・よ 飽和食塩
水・洗浄・無水硫酸・乾燥・
・低沸点物・減圧下・留去・。

得・れ 残渣・
(
化合物2)・淡黄色固体と・315mg(46%)
得・。

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 8.40 - 7.00 (m, 10H), 8.30 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.70 - 2.40 (m, 4H)

0201・

実施例 24

2-
-6- (4-
化合物
(13)・

化合物(12)520mg(1.00mmol)・
100ml・よ 1N 塩酸 3ml・混合液・溶解・
。

hydroxide water solution 1.0 ml (1.0 mmol).

acidic (pH 3~4) with it did in this reaction mixture including 1 Nhydrochloric acid, it filtered solid which was precipitated, compound (74) 32 mg (60%) it acquiredwith acetate as light brown solid.

<sup>1H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆);de <sub>TMS : 13.06 (bs, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 9.13 (s, 2H), 8.62 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.05 - 7.99 (m, 3H), 7.80 (dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H)

[0200]

Working Example 2 3

2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - {(4
-methoxycarbonyl methyl piperazino) carbonyl } methoxy }
naphthalene {compound (12)}

6 - (N- benzyloxycarbonyl amidino) - 2 -naphthoxy acetic
acid 500 mg (1.32 mmol), suspension it did piperazino
methyl acetate 229 mg (1.45 mmol) and 1
-hydroxybenzotriazole 195 mg (1.45 mmol) in N, N-
dimethylformamide 25 ml, to this suspension 18 -hour it
agitated with the room temperature 1 - (3
-dimethylaminopropyl) - 3 -ethyl carbodiimide acetate 281
mg including (1.45 mmol).

reaction mixture was poured to mixed solution of water and
ethylacetate, the organic layer was separated.

This organic layer was washed with water, sodium
bicarbonate-saturated water and saturated saline, afterdrying
with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was
removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column
chromatography (chloroform: methanol=20:1), 315 mg
(46%)it acquired with compound (12) as pale yellow solid.

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de <sub>TMS : 8.40 - 7.00 (m,
10H), 8.30 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.69 (s, 3H),
3.70 -3.50 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.70 - 2.40 (m, 4H)

[0201]

Working Example 2 4

2 -amidino-6- {(4 -methoxycarbonyl methyl piperazino)
carbonyl } methoxy } naphthalene {compound (13)}

compound (12) 520 mg (1.00 mmol) were melted in mixed
solution of tetrahydrofuran 100 ml and 1 Nhydrochloric acid
3 ml.

To this solution under hydrogen atmosphere, 14 hours it
agitated with room temperature including 10%
palladium-carbon 400 mg.

After making pH 7~8, including 1 N sodium hydroxide water solution, it filtered in the reaction mixture, filtrate after with 1 N hydrochloric acid making acidic, it removed the low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=9.9 : 1), compound (13) 130 mg (28%) it acquired with acetate as brown solid.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.47 (br, 2H), 9.24 (br, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.13-7.78 (m, 3H), 7.52-7.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.30 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.60-2.40 (m, 4H).

[0202]

Working Example 2 5

2-amidino-6- { (4 -carboxymethyl piperazino) carbonyl }
methoxy } naphthalene { compound (11) }

compound (13) suspension it did 120 mg (0.262 mmol) in tetrahydrofuran, to this suspension 4 hours it agitated with room temperature including 1 N sodium hydroxide water solution 6 ml.

In reaction mixture after making pH 3 or less including 1 Nhydrochloric acid, it concentratedunder vacuum.

It filtered precipitate which it occurs in concentrated liquid, after washing with water, it dried, compound (11) 54 mg (74%) it acquired with the acetate as light brown solid.

¹H-nmr (DMSO-d₆); δ TMS : 9.38 (bs, 2H),
9.22 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.10 - 7.30 (m, 5H), 4.86 and 4.82 (s X 2, 2H)

<div> <div>• • • • •</div> <div></div> <div>• • • • •</div> </div>			1720,	1660,	1615	cm-1	
IR (KBr):			1720,	1660,	1615	cm<SP>-1</SP>	
<div> <div>• •</div> <div></div> <div>• • • • •</div> </div>							
mp		> 250					

[0203]

Working Example 2 6

2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - { (4
-methoxycarbonyl piperidino) carbonyl } methoxy }
naphthalene { compound (6) }

6 - (N- benzyloxycarbonyl amidino) - 2 -naphthoxy acetic

酢酸 1.00g(2.64mmol) 4- 520mg(2.90mmol) よ 1- 390mg(2.90mmol) N,N- 50ml 懸濁液 1-(3-)-3- 塩酸塩 362mg(2.90mmol) 加 室温 14 時間攪拌。

反応混合物 水と酢酸 混合液 注 有機層 分離。

有機層 水 飽和重曹水 よ 飽和食塩水 洗浄 無水硫酸 乾燥 低沸点物 減圧下 留去。

得 れ 残渣 酢酸 よ 精製 化合物 淡黄色固体と 936mg(70%)得。

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{TMS}: 8.39 (s, 1H), 7.90 - 7.20 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.35 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 1H) 2.10 - 1.60 (m, 4H)

0204

実施例 27

2- -6- (4-) 化合物(5)

化合物(6)936mg(1.86mmol) 150ml よ 1N 塩酸 30 滴 混合液 溶解。

溶液 10% 炭素 200mg 加 水素雰囲気下 室温 69 時間攪拌。

反応混合物 1N 水酸化 水溶液 加 pH7~8 濾過 濾液 1N 塩酸 酸性 低沸点物 減圧下 留去。

得 れ 残渣 65ml 懸濁液 懸濁液 1N 水酸化 水溶液 40ml 加 室温 2 時間攪拌。

反応混合物 1N 塩酸 加 pH3 以下 低沸点物 減圧下 留去。

得 れ 残渣 RP- (水: =6:1) よ 精製 化合物 塩酸塩 淡黄色固体と 235mg(32%)得。

acid 1.00g (2.64 mmol), 4 -piperidine carboxylic acid methyl 520 mg (2.90 mmol) and 1 -hydroxybenzotriazole 390 mg suspension it did(2.90 mmol) in N, N- dimethylformamide 50 ml, to this suspension 14 hours it agitated with room temperature 1 - (3 -dimethylaminopropyl) - 3 -ethyl carbodiimide acetate 362 mg including (2.90 mmol).

reaction mixture was poured to mixed solution of water and ethylacetate, the organic layer was separated.

This organic layer was washed with water, sodium bicarbonate-saturated water and saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (ethylacetate), 936 mg (70%) it acquired with compound (6) as pale yellow solid.

¹H-nmr (CD Cl₃); δ_{TMS}: 8.39 (s, 1H), 7.90 - 7.20 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (t, J=7.0 Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 1H) 2.10 - 1.60 (m, 4H)

[0204]

Working Example 27

2 -amidino-6- {(4 -carboxy piperidino) carbonyl} methoxy} naphthalene {compound (5)}

compound (6) 936 mg (1.86 mmol) were melted in mixed solution of tetrahydrofuran 150 ml and 1 Nhydrochloric acid 30 drop.

To this solution under hydrogen atmosphere, 69 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 200 mg.

After making pH 7~8, including 1 Nsodium hydroxide water solution, it filtered in the reaction mixture, filtrate after with 1 Nhydrochloric acid making acidic, it removed the low boiling substance under vacuum.

Suspension it did residue which it acquires in tetrahydrofuran 65 ml, to this suspension 2 hours it agitated with room temperature including 1 Nsodium hydroxide water solution 40 ml.

In reaction mixture after making pH 3 or less including 1 Nhydrochloric acid, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with RP-column chromatography (Water:acetonitrile=6:1), compound (5) 235 mg (32%) it acquired with acetate as pale yellow solid.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.48 (br, 2H), 9.29 (br, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.10 - 7.30 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 2.80 (m, 2H), 2.10 - 1.30 (m, 5H)

¹H-nmr (DMSO-d₆); δ_{TMS}: 9.48 (br, 2H), 9.29 (br, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.10 - 7.30 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 2.80 (m, 2H), 2.10 - 1.30 (m, 5H)

IR (KBr): 3300,	1700,	1660,	1605	cm ⁻¹
IR (KBr): 3300,	1700,	1660,	1605	cm ⁻¹
mp	120 -	125 *		

0205 *

実施例 28

{(4-amino-o-phenylene) dioxy} diacetic acid di-t-butyl

4-nitro catechol 7.95g (51.3mmol) and it melted bromoacetic acid t-butyl 25.0g (128mmol) in N, N-dimethylformamide 100ml, to this 24 hours it agitated with room temperature including potassium carbonate 19.7g (143mmol). After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, recrystallization did residue from mixed solvent of n-hexane and ethylacetate, 18.10g (61%) it acquired with {(4-nitro-o-phenylene) dioxy} diacetic acid di-t-butyl as colorless crystal.

You poured water to reaction mixture, extracted with diethyl ether, washed extracted liquid with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, recrystallization did residue from mixed solvent of n-hexane and ethylacetate, 18.10g (61%) it acquired with {(4-nitro-o-phenylene) dioxy} diacetic acid di-t-butyl as colorless crystal.

It melted this 13.10g (34.1mmol) in ethylacetate 70 ml, to this under hydrogen atmosphere, 5 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 1.3g.

celite filtration it did reaction mixture, from filtrate removed low boiling substance under the vacuum, 11.81g (98%) it acquired with {(4-amino-o-phenylene) dioxy} diacetic acid di-t-butyl as the colorless oily.

0206 *

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 6.79 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)

IR(KBr): 3350, 3000, 1740, 1510, 1150 cm⁻¹

0207 *

実施例 29

2-amidino-6-{3 and 4-bis(t-butoxycarbonyl methoxy)}

[0205]

Working Example 28

{(4-amino-o-phenylene) dioxy} diacetic acid di-t-butyl

4-nitro catechol 7.95g (51.3 mmol) and it melted bromoacetic acid t-butyl 25.0 g (128 mmol) in N, N-dimethylformamide 100 ml, to this 24 hours it agitated with room temperature including potassium carbonate 19.7g (143 mmol).

You poured water to reaction mixture, extracted with diethyl ether, washed extracted liquid with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, recrystallization did residue from mixed solvent of n-hexane and ethylacetate, 18.10 g (61%) it acquired with {(4-nitro-o-phenylene) dioxy} diacetic acid di-t-butyl as colorless crystal.

It melted this 13.10 g (34.1 mmol) in ethylacetate 70 ml, to this under hydrogen atmosphere, 5 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 1.3g.

celite filtration it did reaction mixture, from filtrate removed low boiling substance under the vacuum, 11.81 g (98%) it acquired with {(4-amino-o-phenylene) dioxy} diacetic acid di-t-butyl as the colorless oily.

[0206]

¹H-nmr (CDCl₃); δ_{TMS}: 6.79 (m, 1H), 6.27 - 6.20 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)

IR (KBr): 3350, 3000, 1740, 1510 and 1150 cm⁻¹

[0207]

Working Example 29

2-amidino-6-{3 and 4-bis(t-butoxycarbonyl methoxy)}

・ ・ ・ ・ ・ (化合物
(26))

実施例 3 と同様 ・ 方法 ・ 従 ・ ・ ・ 。

・ ・ ・ ・ ・ 6- ・ ・ ・ ・ 2- ・ ・ ・ ・ ・ 酸
100mg (0.51mmol) と 4- ・ ・ ・ ・ ・ 二酢酸 ・ ・ ・ 197mg (0.56mmol) と 縮
合 ・ ・ ・ ・ ・ と 酢酸 ・ ・ ・ と 混合溶媒 ・
・ 再結晶 ・ 2- ・ ・ ・ 6- 3,4- ・ ・ ・ (t- ・ ・ ・ ・ ・
・ ・ ・ ・ ・) ・ ・ ・ ・ ・
無色固体と ・ 233mg (86%) 得 ・ 。

0208 ・

融点: 162~163 deg C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ_{TMS}: 10.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 1.44 (bs, 18H)

0209 ・

次 ・ 2- ・ ・ ・ 6- 3,4- ・ ・ ・ (t- ・ ・ ・ ・ ・
・ ・ ・ ・ ・) ・ ・ ・ ・ ・ 200mg
(0.38 mmol) ・ ・ ・ ・ 基 ・ ・ ・ ・ 基 ・ 変換 ・ ・
・ ・ ・ ・ ・ (・ ・ ・ ・ ・ :
・ ・ ・ ・ ・ ≈5:1) ・ ・ よ 精製 ・ ・ 化合物(26) ・ ・ よ
化水素酸塩 ・ 黄色固体と ・ 100mg (3 工程 ・
39%) ・ 得 ・ 。

IR(KBr): 3350, 1730, 1670, 1510, 1160 cm⁻¹

0210 ・

実施例 30

2- ・ ・ ・ 6- 3,4- ・ ・ ・ (・ ・ ・ ・ ・) ・ ・
・ ・ ・ ・ ・ (化合物(23))

実施例 17 と同様 ・ 方法 ・ 従 ・ ・ 化合物(26) ・
よ 化 水素酸塩 90mg (0.13mmol) ・ ・ ・ ・
・ 酢酸 1ml ・ 処理 ・ ・ 化合物(23) ・ よ 化 水素
酸塩 ・ 淡褐色固体と ・ 62mg (84 %) 得 ・ 。

0211 ・

融点: >250 deg C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 13.0-12.0 (bs, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.66 (bs, 4H)

anilino carbonyl } naphthalene (compound (26))

You followed method which is similar to Working Example 3.

namely, 6-cyano-2- naphthalenecarboxylic acid 100 mg (0.51 mmol) with it condensed { (4 -amino-o-phenylene) dioxy } diacetic acid t- butyl 197 mg (0.56 mmol), the recrystallization did from mixed solvent of n- hexane and ethylacetate, 233 mg (86%) it acquired 2 -cyano-6- with { 3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl } naphthalene as colorless solid.

[0208]

melting point: 162~163 deg C

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆, 500 MHz); de <sub>TMS : 10.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 1.44 (bs, 18H)

[0209]

Next, 2 -cyano-6- it converted cyano group of { 3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl } naphthalene 200 mg (0.38 mmol) to amidino group, it refined with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=5:1), compound (26) it acquired 100 mg (With 3 step 39%) with iodide hydrogen acid salt as yellow solid.

IR (KBr): 3350, 1730, 1670, 1510 and 1160 cm⁻¹

[0210]

Working Example 30

2 -amidino-6- { 3 and 4 -bis (carboxy methoxy) anilino carbonyl } naphthalene (compound (23))

It treated iodide hydrogen acid salt 90 mg (0.13 mmol) of compound (26) with trifluoroacetic acid 1 ml in accordance with method which is similar to Working Example 17, compound (23) 62 mg (84%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as light brown solid.

[0211]

melting point: > 250 deg C

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆); de <sub>TMS : 13.0-12.0 (bs, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.66 (bs, 4H)

1995-7-18

IR (KBr): 3300, 3200, 1740, 1680 and 1510 cm^{-1}

[0212]

Working Example 31

{ { 4 - (methylamino) -o-phenylene } dioxy } diacetic acid t-butyl

{(4 -amino-o-phenylene) dioxo } diacetic acid t- butyl 2.78 g (7.85 mmol) and succinimide 0.78g (7.85 mmol) in addition to the ethanol 10 ml, 3 hours heating and refluxing it made this including 37% formaldehyde aqueous solution 0.64g (7.85 mmol).

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue with silica gel column chromatography (ethylacetate: n- hexane=2:1), 2.74 g (77%) it acquired with { 4 - (succinimide methylamino) -o-phenylene } dioxy } diacetic acid t- butyl as colorless liquid.

It melted { 4 - (succinimide methylamino) -o-phenylene }
dioxy } diacetic acid t- butyl 2.65 g (5.70 mmol) in dimethyl
sulfoxide 10 ml , to this 30 min it agitated with 100 deg C
including sodium borohydride 220 mg (5.70 mmol) .

After cooling, you poured water to reaction mixture, extracted with the diethyl ether, washed extracted liquid with water, and saline dried with the anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=2:1), 1.03 g (49%) it acquired with { 4 - (methylamino) -o-phenylene } dioxy } diacetic acid t- butyl as colorless liquid.

[0213]

¹H-nmr (CD Cl₃); de TMS : 6.88-6.83 (m, 1H), 6.17 - 6.15 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.48 (s, 18H)

IR (neat): 3400, 2950, 2900, 1740 and 1510 cm^{-1}

[0214]

Working Example 32

2-amidino-6- {3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy) -N-methyl anilino carbonyl } naphthalene (compound (25))

You followed method which is similar to Working Example 3.

namely, 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid 120 mg (0.61 mmol) with it condensed { 4-(methylamino)-o-phenylene } dioxo } diacetic acid t-butyl 246 mg (0.67 mmol), itrefined with silica gel column chromatography (n-

.....(n-.....:酢酸.....=2:1).....よ
精製.....2-3,4-.....(t-.....).....
.....)-N-.....-6-.....
.....無色固体と.....267mg (80%) 得.....。

0215

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)

IR(KBr): 2950, 2200, 1740, 1640, 1500, 1150 cm⁻¹

0216

次.....2-3,4-.....(t-.....).....
.....)-N-.....-6-.....
.....260mg (0.48mmol).....基.....基
.....変換.....
.....:.....≒5:1).....よ 精製.....化
合物(25).....よ 化 水素酸塩.....無色固体と.....
173mg (52%) 得.....。

0217

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.81-9.10 (bs, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)

IR(KBr): 3300, 1740, 1620, 1500, 1160 cm⁻¹

0218

実施例 33

2-.....-6-3,4-.....(.....)-N-.....
.....(化合物(24))

実施例 17 と同様.....方法.....從.....化合物(25).....
よ 化 水素酸塩 173mg (0.25mmol).....
.....酢酸 1ml.....処理.....化合物(24).....よ 化 水素
酸塩.....黄色固体と.....130mg (90%)得.....。

0219

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.38 (bs, 2H), 9.26 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.36 (s, 3H)

IR(KBr): 3100, 1640, 1500, 1180, 1140 cm⁻¹

hexane: ethylacetate=2:1), 267 mg (80%) it acquired 2 - {3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy) -N- methyl anilino carbonyl } - 6 -cyano naphthalene as colorless solid.

[0215]

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de <sub>TMS : 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)

IR (KBr): 2950, 2200, 1740, 1640, 1500 and 1150 cm⁻¹

[0216]

Next, 2 - {3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy) -N- methyl anilino carbonyl } - 6 -cyano naphthalene 260 mg it converted cyano group of (0.48 mmol) to amidino group, it refined with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=5:1), compound (25) 173 mg (52%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as colorless solid.

[0217]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 9.8 1- 9.10 (bs, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)

IR (KBr): 3300, 1740, 1620, 1500 and 1160 cm⁻¹

[0218]

Working Example 33

2 -amidino-6- {3 and 4 -bis (carboxy methoxy) -N- methyl anilino carbonyl } naphthalene (compound (24))

It treated iodide hydrogen acid salt 173 mg (0.25 mmol) of compound (25) with trifluoroacetic acid 1 ml in accordance with method which is similar to Working Example 17, compound (24) 130 mg (90%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as yellow solid.

[0219]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 9.38 (bs, 2H), 9.26 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.36 (s, 3H)

IR (KBr): 31 00, 1640, 1500, 1180 and 1140 cm⁻¹

0220 •

实施例 34

2- . . . -6- 4-(.) .
 . . . -N- (化合物(76))

水素化 (60%) 80mg(2.00mmol)・
N,N- 2ml・懸濁・れ
・実施例 21 と同様 方法 得 れ 2-
-6-4-()
・ 576mg(1.60mmol)・N,N-
・ 5ml・溶解・溶液・室温・滴
下・ 2.5 時間 搅拌・。

反應液・・・・・0.25ml(4.0mmol)・室温・
滴下・・・・・4時間攪拌・。

反応液・水 20ml・加・酢酸・抽出
 ・抽出液・飽和食塩水・よ・水・洗浄・無
 水硫酸・乾燥・低沸点物
 ・減圧下・留去・。

得・れ 残渣・
 ・(塩化・ ・酢酸・ ・=6:1) ・よ 精製
 ・2-・ -6-4-(
 ・ ・-N-
 体と ・ 539mg(90%) 得・。

0221 •

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)

IR(KBr): 2250, 1760, 1625, 1605, 1210, 1185 cm^{-1}

0222 •

次・実施例 3 と同様・方法・従・²-・⁶-
4-(²-⁶-⁴-N-
487mg (1.30 mmol)
基・基・変換
(塩化) (=10:1)
よ・精製・化合物6)・よ・化・水素酸塩・淡
黄色固体と・460mg (3 工程・68%)・得

0223 •

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.50-8.85 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.8, 1.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.74 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)

[0220]

Working Example 34

2-amidino-6- { 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-methylamino } naphthalene (compound (76))

sodium hydride (60%) suspension doing 80 mg (2.00 mmol) in N, N- dimethylformamide 2 ml, in this, 2-cyano-6- where it acquires with method which is similar to Working Example 2 1 it dripped solution which melts { 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene 576 mg (1.60 mmol) in N, N- dimethylformamide 5 ml with the room temperature, 2.5 hours agitated that way.

In reaction mixture it dripped iodomethane 0.25 ml (4.0 mmol) with room temperature, 4 hours agitated that way.

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water 20 ml, washed extracted liquid with saturated saline, and water after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (methylene chloride: ethylacetate=6:1), 539 mg (90%)it acquired 2 -cyano-6- with { 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N- methylamino } naphthalene as colorless solid.

[0221]

¹H-nmr (DMSO-d₆)δ: 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)

IR (KBr): 2250, 1760, 1625, 1605, 1210 and 1185 cm^{-1}

[0222]

2 -cyano-6- it converted cyano group of { 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N- methylamino } naphthalene 487 mg (1.30 mm ol) to amidino group in accordance with method which is next similar to Working Example 3, it refined with silica gel column chromatography (methylene chloride: methanol=10:1), compound (76) it acquired 460 mg (With 3 step 68%) with iodide hydrogen acid salt as pale yellow solid.

[0223]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.50-8.85 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.49 (s, 3H).

IR(KBr): 3070, 1750, 1670, 1610, 1215, 1180 cm^{-1}

0224 •

实施例 35

2- β -D-glucopyranosyl)-N-(4-hydroxyphenyl)acetamide
 -N-(4-hydroxyphenyl)acetamide (化合物(75))実施例
 25と同様方法で、化合物(76)より水素酸塩 104mg(0.200mmol)加水分解、逆相
 HPLC(YMC社製・ODS-AQ-I20-S-50)で精製し、水に溶解し、濃縮して得た。収率：約1:1(0:1)
 精製の化合物(75)の塩酸塩は淡黄色固体と
 70mg(84%)を得た。

融点:220-230 deg C(分解)

0225 -

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 10.55-10.15 (m, 2H), 9.38-9.05 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.84 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)

IR(KBr): 3150, 1675, 1620, 1505, 1420, 1390, 1250, 1180 cm^{-1}

0226 •

实施例 36

[illegible]

実施例 34 と同様・方法・從・2-・6-
4-(C_6H_4)・576mg(1.60mmol)
・376mg(2.20mmol)・反應
(塩化・酢酸
=20:1~10:1)・よ・精製・2-・6-4-(C_6H_4)
(C_6H_4)・N-
無色固体と・331mg(46%)
得。

0227 •

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.43 (s, 1H), 7.89(d, J=8.5Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.50-7.15 (m, 8H), 6.75 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)

IR(KBr): 3450, 2260, 1755, 1620, 1220, 1185 cm^{-1}

0228 •

IR (KBr): 3070, 1750, 1670, 1610, 1215 and 1180 cm^{-1}

[0224]

Working Example 35

hydrolysis it did iodide hydrogen acid salt 104 mg (0.200 mmol) of compound (76) 2-amidino-6- in accordance with method which is similar to {4-(carboxy methoxy) benzoyl-N-methylamino} naphthalene (compound (75)). Working Example 25, refined with reverse phase silica gel (YMC supplied *ODS-AQ-120-S-50) column chromatography (Water:methanol=1:1-0:1), compound (75) it acquired 70 mg (84%) with the acetate as pale yellow solid.

melting point:220-230 deg C (Disassembly)

[0225]

¹H-nmr (DMSO-d₆), de TMS : 10.55-1 0.1 5 (m, 2H), 9.38 - 9.05 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)

IR (KBr): 3150, 1675, 1620, 1505, 1420, 1390, 1250 and 1180 cm^{-1}

[0226]

Working Example 36

2 -amidino-6- { 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-benzylamino } naphthalene (compound (79))

2-cyano-6- benzyl bromide 376 mg (2.20 mmol) reacting to { 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene 576 mg (1.60 mmol) in accordance with method which is similar to Working Example 34, it refined with silica gel column chromatography (methylene chloride: ethylacetate=20:1~10:1), 331 mg (46%) it acquired 2-cyano-6- with { 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-benzylamino } naphthalene as colorless solid.

[0227]

¹H-nmr (DMSO-d₆), δ: 8.43 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.50 - 7.15 (m, 8H), 6.75 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)

IR (KBr): 3450, 2260, 1755, 1620, 1220 and 1185 cm^{-1}

[0228]

次・実施例 3 と同様・方法・從・2-・6-
4-(.....)・N-
..... 329mg (0.73mmol)・
..... 基・基・変換・.....
..... (塩化.....
=12:1~6:1)・よ・精製・化合物(79)・よ・化・水
素酸塩・淡黄色固体と・218mg (3 工程・
50%)・得・。

0229・

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.45-8.80 (m, 4H),
8.33 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.90 (d,
J=8.6Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 1H),
7.44-7.15 (m, 8H), 6.74 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.24 (s,
2H), 4.72 (s, 2H), 3.63 (s, 3H)

IR(KBr): 3150, 1735, 1660, 1600, 1485, 1210,
1165 cm⁻¹

0230・

実施例 37

2-・6-4-(.....)・
N-..... (化合物(78))

実施例 25 と同様・方法・從・化合物(79)・
よ・化・水素酸塩 60mg(0.10mmol)・加水分解
・化合物(78)・塩酸塩・淡黄色固体と・
40mg(82%)・得・。

0231・

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 10.47-10.15 (m,
2H), 9.48-9.02 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d,
J=8.5Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H),
7.47-7.13 (m, 8H), 6.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.23 (s,
2H), 4.39 (s, 2H)

IR(KBr): 3250, 1680, 1610, 1515, 1505, 1420,
1400, 1230, 1180 cm⁻¹

0232・

実施例 38

.....(4-.....)酢酸 t-
.....

.....4-..... 5.00g
(43.4mmol)・N, N-..... 3.82g
(43.4mmol)・37%..... 50ml・N-.....
..... 9.54ml (86.8mmol)・よ・.....
10ml・混合液・..... 200ml・加・共沸
下・水・除去・が約 5 時間加熱・。

反応液・低沸点物・減圧下・留去・残渣・
..... (塩化.....
..... =50:1~10:1)・よ・精製・.....

2-cyano-6- it converted cyano group of {4 -
(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N- benzylamino }
naphthalene 329 mg (0.73 mmol) to amidino group
in accordance with method which is next similar to Working
Example 3, itrefined with silica gel column chromatography
(methylene chloride: methanol=12:1~6:1), compound (79) it
acquired 218 mg (With 3 step 50%) with iodide hydrogen
acid salt as pale yellow solid.

[0229]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 9.45-8.80 (m,
4H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.6 Hz,
1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.15 (m,
8H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.63
(s, 3H)

IR (KBr): 31 50, 1735, 1660, 1600, 1485, 1210 and 1165 cm⁻¹

[0230]

Working Example 37

2-amidino-6- {4 - (carboxy methoxy) benzoyl-N-
benzylamino } naphthalene (compound (78))

iodide hydrogen acid salt 60 mg (0.10 mmol) of compound
(79) hydrolysis was done in accordance with the method
which is similar to Working Example 2 5, compound (78) 40
mg (82%) wereacquired with acetate as pale yellow solid.

[0231]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 10.47-1 0.1 5 (m,
2H), 9.48 - 9.02 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.5 Hz,
2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.13 (m,
8H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.39 (s, 2H)

IR (KBr): 3250, 1680, 1610, 1515, 1505, 1420, 1400, 1230
and 1180 cm⁻¹

[0232]

Working Example 38

trans- (4 -amino cyclohexyloxy) t-butyl acetate

While trans-4- amino cyclohexanol 5.00g (43.4 mmol), N, N-
dimethyl urea 3.82g (43.4 mmol), 37% formalin 50 ml・N-
methylmorpholine 9.54 ml (86.8 mmol) and in mixed
solution of the dioxane 10 ml removing water under
azeotropic boiling including toluene 200 ml, approximately 5
hours it heated.

From reaction mixture it removed low boiling substance
under vacuum, it refined the residue with silica gel column
chromatography (methylene chloride: methanol=50:1~10:1),

-5-(4-
-2-
-1,3,5-
と 7.40g (75%) 得。

0233

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 4.21 (s, 4H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.46 (d, J=4.6Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.90-2.74 (m, 1H), 2.13-1.88 (m, 4H), 1.46-1.23 (m, 4H)

0234

-5-(4-
-2-
-1,3,5-
1.00g (4.40mmol) よ 酢酸 t-
1.29g (6.60mmol) 13ml 溶解
れ 硫酸水素 -n-
45mg (0.13mmol) 加 水酸化
13.2g (330mmol) 水 13.2ml 溶解 溶液
滴下 室温 15 時間攪拌。

有機層 分液 水 洗浄 無水硫酸
乾燥。

濾過後 濾液 低沸点物 減圧下 留去
残渣 (塩化
=20:1) よ 精製
-5-4- (t-
-1,3-
-1,3,5- 無色固体と 680mg
(45%) 得。

0235

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 4.20 (s, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.49-3.23 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.16 (m, 4H)

0236

-5-4- (t-
-1,3-
-2- -1,3,5- 300mg (0.879mmol)
t- 5ml 溶解 飽和塩化
水溶液 5ml 加 2 時間加熱還
流。

反応液 1N 水酸化 水溶液 pH10
抽出 抽出液 水 よ
食塩水 洗浄 無水硫酸 乾燥。

濾過後 濾液 低沸点物 減圧下 留去
残渣 (塩化
=10:1~5:1) よ 精製
-(4-) 酢酸 t-

7.40 g (75%) it acquired trans-5- (4 -hydroxy cyclohexyl) -
1 and 3 -dimethyl hexahydro -2- oxo-1,3,5-triazine as
colorless solid.

[0233]

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de <sub>TMS : 4.21 (s, 4H), 3.68 -
3.55 (m, 1H), 3.46 (d, J=4.6 Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.90 -
2.74(m, 1H), 2.13 - 1.88 (m, 4H), 1.46 - 1.23 (m, 4H)

[0234]

trans-5- (4 -hydroxy cyclohexyl) - 1 and 3 -dimethyl
hexahydro -2- oxo-1,3,5-triazine 1.00g (4.40 mmol) and it
melted bromoacetic acid t- butyl 1.29 g (6.60 mmol) in
toluene 13 ml , it dripped solution which melts sodium
hydroxide 13.2g (330 mm ol)in water 13.2 ml including
hydrogen sulfate tetra-n- butyl ammonium 45 mg (0.13
mmol), in this, 15 hours agitated with room temperature.

separating it did organic layer, washed with water, dried with
the anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance
under vacuum, it refined residue with silica gel column
chromatography (methylene chloride: methanol=20:1), 680
mg (45%) it acquired the trans-5- {4 - {(t-butoxycarbonyl)
methyl oxy } cyclohexyl } - 1 and 3 -dimethyl hexahydro -2-
oxo-1,3,5-triazine as colorless solid.

[0235]

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de <sub>TMS : 4.20 (s, 4H), 3.98
(s, 2H), 3.49 - 3.23 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.88 - 2.75(m,
1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.47 (s, 9H),
1.44 - 1.16 (m, 4H)

[0236]

trans-5- {4 - {(t-butoxycarbonyl) methyl oxy } cyclohexyl } -
1 and 3 -dimethyl hexahydro -2- oxo-1,3,5-triazine 300 mg it
melted (0.879 mmol) in t-butanol 5 ml, 2 hours heating and
refluxing it made this including saturated ammonium chloride
Niu aqueous solution 5 ml.

After with 1 N sodium hydroxide water solution making pH
10, it extracted reaction mixture with benzene, washed
extracted liquid with water, and saline dried with anhydrous
sodium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance
under vacuum, it refined residue with silica gel column
chromatography (methylene chloride: methanol=10:1~5:1),
130 mg (57%) it acquired with trans- (4 -amino

cyclohexyloxy) t-butyl acetate as colorless solid.

[0237]

¹H-nmr (CD Cl₃); δ TMS : 3.98 (s, 2H), 4.24 - 3.42 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 1H), 2.45 - 1.82(m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.50 - 1.07 (m, 4H)

[0238]

Working Example 39

trans-2- amidino-6- {(4 -t-butoxycarbonyl methoxy
cyclohexyl) amino carbonyl } naphthalene (compound (30))

6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid 100 mg (0.51 mmol) and it melted trans-(4-amino cyclohexyloxy) t-butyl acetate 128 mg (0.55 mmol) in N, N-dimethylformamide 5 ml, in this 18-hour it agitated with room temperature 1-hydroxy-1H-benzotriazole 75 mg (0.55 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide 107 mg including (0.55 mmol).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water 20 ml .

You washed extracted liquid with water, and saline dried with the anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue with silica gel column chromatography (n- hexane/ethylacetate=3:1~1:1), 160 mg (77%) it acquired the trans-2- {4 -t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl } amino carbonyl } - 6 -cyano naphthalene as colorless solid.

[0239]

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 - 7.85 (m, 3H), 7.67 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.19 - 3.90 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.48 - 3.31 (m, 1H), 2.31 - 2.05 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.45 - 1.19 (m, 4H).

[0240]

trans -2- { (4 -t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl } - 6 -cyano naphthalene 150 mg it converted cyano group of (0.37 mmol) to amidino group in accordance with method which is next similar to Working Example 3, itrefined with silica gel (chroma torex *NH form * Fuji Silysia Chemical Ltd. (DB 69-074-5500)) column chromatography (chloroform: methanol=5:1) , 70 mg (45%) it acquired with the compound (30) as colorless solid.

[0241]

¹H-nmr (DMSO-d₆); de TMS : 8.44 (s, 1H), 8.38

(s, 1H), 8.12-7.90 (m, 4H), 6.75 (bs, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.33-3.10 (m, 1H), 2.15-1.82 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.22 (m, 4H)

0242 *

実施例 40

.....-2-.....-6- (4-.....
.....)
..... (化合物(29))

実施例 17 と同様・方法・從・化合物(30) 68mg (0.16mmol) ・.....・酢酸2ml ・処理・化合物(29) ・.....・酢酸塩・無色固体と・70mg (91%)得・。

0243 *

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.47 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.60-8.39 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.02-3.70 (m, 1H), 3.50-3.25 (m, 1H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.60-1.22 (m, 4H)

0244 *

実施例 41

3-(4-.....)
(.....)
・27.8g (81.1mmol) ・.....・280ml
・加・.....・1.6M n-.....
・.....・溶液 50.0ml (80.0mmol) ・-40 deg C
30 分間・滴下・.....・1 時間攪拌・。

次・.....・4-(.....)
.....・20.0g(81.0mmol) ・.....
・200ml ・溶解・.....・溶液・30 分間・滴下・
.....・と室温・.....・3.5 時間攪拌・。

反応液・飽和塩化・.....・水溶液・注・
有機層・取・.....・水層・酢酸・.....・抽出
・抽出液有 機層と合・.....・水・よ 食塩
水・洗浄・無水硫酸・.....・乾燥・
・。

濾過後・濾液・.....・低沸点物・減圧下・留去・
残渣・.....・(n-
.....:酢酸・.....=4:1) ・精製・4-(.....
.....)
.....・無色固体と・7.02g(32%)
得・。

0245 *

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 7.33 (m, 5H), 5.77 (s,

(s, 1H), 8.12 - 7.90 (m, 4H), 6.75 (bs, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.33 - 3.10 (m, 1H), 2.15 - 1.82 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40 - 1.22(m, 4H)

[0242]

Working Example 40

trans -2- amidino-6- {(4 -carboxy methoxy cyclohexyl) amino carbonyl } naphthalene (compound (29))

compound (30) it treated 68 mg (0.16 mmol) with trifluoroacetic acid 2 ml in accordance with method which is similar to Working Example 17, 70 mg (91%) it acquired with trifluoroacetate of compound (29) as colorless solid.

[0243]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS :9.47 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.60 - 8.39 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.6 Hz, 1H),8.07 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.02 - 3.70 (m, 1H), 3.50 - 3.25 (m, 1H), 2.15 - 1.80(m, 4H), 1.60 - 1.22 (m, 4H)

[0244]

Working Example 41

3 - (4 -amino cyclohexyl) propanoic acid t-butyl

In this - with 40 deg C it dripped n- hexane solution 50.0 ml (80.0 mmol) of 1.6 Mn-butyl lithium to (methoxymethyl) triphenyl phosphonium chloride 27.8g (81.1 mmol) with 30 min including tetrahydrofuran 280 ml, 1 hour agitated that way.

Next, 4 - it dripped solution which melts (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexanone 20.0g (81.0 mmol) in the tetrahydrofuran 200 ml with 30 min, after that reset to room temperature and 3.5 hours agitated.

You poured reaction mixture to saturated ammonium chloride aqueous solution and took organic layer, furthermore extracted water layer with ethylacetate, together washed extracted liquid and the organic layer with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, refined residue with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=4 : 1), 7.02 g (32%) it acquired 4 -with (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexylidene methyl methyl ether as colorless solid.

[0245]

<sup>1H-nmr (CD Cl₃);de <sub>TMS : 7.33 (m, 5H), 5.77

¹H), 5.10 (s, 2H), 4.69 (bs, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 6H), 1.34-1.05 (m, 2H)

IR(Neat): 3600-3100, 2900, 1670, 1530, 1300 cm⁻¹

0246

4-(¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 9.65, 9.61 (each s, 1H), 7.34(m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30-1.10 (m, 9H))
7.00g (25.5mmol) 50ml 溶解
9 4N 塩酸 25ml 加 室温 4 時間 攪拌

反応液 飽和重曹水 加 弱 性
酢酸 抽出 抽出液 水 よ 食塩水 洗浄 無水硫酸 乾燥

濾過後 濾液 低沸点物 減圧下 留去
4-(¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 9.65, 9.61 (each s, 1H), 7.34(m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30-1.10 (m, 9H))
無色固体と 6.25g (94%)得

0247

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 9.65, 9.61 (each s, 1H), 7.34(m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30-1.10 (m, 9H)

0248

水素化 (60%) 1.17g (28.9mmol)
240ml 懸濁 9 酢酸 t- (95% 純度) 6.15g (25.8mmol) 60ml 溶解
溶液 氷冷下 15 分間 滴下
と室温 30 分間 攪拌

反応液 再 氷冷 9 4-(¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 9.65, 9.61 (each s, 1H), 7.34(m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30-1.10 (m, 9H))
6.15g (23.4mmol) 60ml 溶解 溶液 45 分間 滴下 室温 1 時間 攪拌

反応液 低沸点物 減圧下 留去 残渣
酢酸 と 食塩水 加 有機層 取 水 よ 食塩水 洗浄 無水硫酸 乾燥

濾過後 濾液 低沸点物 減圧下 留去 残渣
酢酸 =4:1 精製 β- 4-(¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 9.65, 9.61 (each s, 1H), 7.34(m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30-1.10 (m, 9H))
酸 t- 無色固体と 7.02g (32%) 得

(s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.69 (bs, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.20 - 1.80 (m, 6H), 1.34 - 1.05 (m, 2H)

IR (Neat): 3600 - 3100, 2900, 1670, 1530 and 1300 cm⁻¹

[0246]

4 - It melted (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexylidene methyl methyl ether 7.00g (25.5 mmol) in tetrahydrofuran 50 ml, in this 4 hours itagitated with room temperature including 4 Nhydrochloric acid 25 ml.

In reaction mixture after making weakly alkaline, including sodium bicarbonate-saturated water it extracted with ethylacetate, washed extracted liquid with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, 6.25 g (94%) it acquired 4 - with (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexyl carbaldehyde as colorless solid.

[0247]

<sup>1H-nmr (CD Cl₃); de <sub>TMS : 9.65, 9.61 (each s, 1H), 7.34 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30 - 1.10 (m, 9H)

[0248]

sodium hydride (60%) 1.17 g (28.9 mmol) suspension were done in tetrahydrofuran 240 ml, in this, diethyl phosphono t-butyl acetate (95% purity) solution which melts 6.15 g (25.8 mmol) in tetrahydrofuran 60 ml was dripped to under ice cooling with 15 min.

You reset to room temperature after this and 30 min agitated.

ice cooling it did reaction mixture again, in this 4 - it dripped solution which melts (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexyl carbaldehyde 6.15g (23.4 mmol) in tetrahydrofuran 60 ml with 45 min, 1 hour agitated with room temperature after this.

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it took organic layer in residue including ethylacetate and saline, washed with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, refined residue with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=4 : 1), 7.02 g (32%) it acquired the; be- with {4 - (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexyl } t-butyl acrylate as colorless solid.

0249 *

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 7.34 (m, 5H), 6.83 (dd, J=15.8, 6.8Hz, 0.5H), 6.75 (dd, J=15.8, 6.8Hz, 0.5H), 5.72 (dd, J=15.8, 1.3Hz, 0.5H), 5.68 (dd, J=15.8, 1.3Hz, 0.5H), 5.08 (s, 2H), 4.85, 4.75 (each bs, 1H), 3.81, 3.45 (each bs, 1H), 1.48 (s, 9H), 2.30-1.10 (m, 8H)

IR(KBr): 3700-3100, 2900, 1710, 1700, 1650, 1510 cm⁻¹

0250 *

β - 4-(^{•••••})^{•••••}
^{•••••} 酸 t-^{•••••} 7.00g (19.5mmol)^{•••••} 200ml^{•••••} 溶解^{•••••} 10%^{•••••} 炭素 700mg^{•••••} 加^{•••••} 水素雰囲気下^{•••••} 室温^{•••••} 24 時間攪拌^{•••••}。

反応液^{•••••} 濾過^{•••••} 濾液^{•••••} 低沸点物^{•••••} 減圧下^{•••••} 留去^{•••••} 残渣^{•••••} n-^{•••••} と酢酸^{•••••} と 混合溶媒^{•••••} 洗浄^{•••••} 3-(4-^{•••••})^{•••••} 酸 t-^{•••••} 無色固体と^{•••••} 3.78g (85%)得^{•••••}。

0251 *

融点:39-40 deg C

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 8.00 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.91 (d, J=9.9Hz, 2H), 1.73 (d, J=9.9Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.60-0.80 (m, 8H)

IR(KBr): 2900, 1720, 1360, 1160 cm⁻¹

0252 *

実施例 42

2-^{•••••} 6-^{•••••} 4-(2-^{•••••})^{•••••} (化合物(15))

実施例 10 と同様^{•••••} 方法^{•••••} 従^{•••••} 6-^{•••••} 2-^{•••••} 酸 07mg (1.05mmol) と 3-(4-^{•••••})^{•••••} 酸 t-^{•••••} 250mg (1.10mmol) と縮合^{•••••} (n-^{•••••}: 酢酸^{•••••} =3:1~1:1)^{•••••} よ^{•••••} 精製^{•••••} 2-^{•••••} 4-(2-^{•••••})^{•••••} 6-^{•••••} 無色固体と^{•••••} 337mg (79%) 得^{•••••}。

0253 *

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.04-7.89 (m, 3H), 7.70-7.64 (m, 1H), 6.33, 6.11 (each d, J=7.9Hz, 1H), 4.35-4.22,

[0249]

<sup>1H-nmr (CD Cl₃); de <sub>TMS : 7.34 (m, 5H), 6.83 (dd, J=15.8, 6.8 Hz, 0.5H), 6.75 (dd, J=15.8, 6.8 Hz, 0.5H), 5.72 (dd, J=15.8, 1.3 Hz, 0.5H), 5.68 (dd, J=15.8, 1.3 Hz, 0.5H), 5.08 (s, 2H), 4.85 and 4.75 (each bs, 1H), 3.81 and 3.45 (each bs, 1H), 1.48 (s, 9H), 2.30 - 1.10 (m, 8H)

IR (KBr): 3700 - 3100, 2900, 1710, 1700, 1650 and 1510 cm⁻¹

[0250]

The; be - it melted {4 - (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexyl } t-butyl acrylate 7.00g (19.5 mmol) in methanol 200 ml, in this under the hydrogen atmosphere, 24 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 700 mg.

It filtered reaction mixture, from filtrate removed low boiling substance under the vacuum, washed residue with mixed solvent of n- hexane and ethylacetate, 3.78 g (85%) it acquired 3 - with (4 -amino cyclohexyl) propanoic acid t-butyl as colorless solid.

[0251]

melting point:39-40 deg C

<sup>1H-nmr (CD Cl₃); de <sub>TMS : 8.00 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.91 (d, J=9.9 Hz, 2H), 1.73 (d, J=9.9 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.60 - 0.80 (m, 8H)

IR (KBr): 2900, 1720, 1360 and 1160 cm⁻¹

[0252]

Working Example 42

2 -amidino-6- { {4 - (2 - jp7 carbonyl ethyl) cyclohexyl } amino carbonyl } naphthalene (compound (15))

6 -cyano -2- naphthalenecarboxylic acid 207 mg (1.05 mmol) with 3 - it condensed (4 -amino cyclohexyl) propanoic acid t-butyl 250 mg (1.10 mmol) in accordance with method which is similar to Working Example 10, it refined with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=3:1~1:1), 337 mg (79%) it acquired 2 - { {4 - (2 -t-butoxycarbonyl ethyl) cyclohexyl } amino carbonyl } - 6 -cyano naphthalene as colorless solid.

[0253]

<sup>1H-nmr (CD Cl₃); de <sub>TMS : 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.89 (m, 3H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 6.33 and 6.11 (each d, J=7.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.22 and 4.07 -

4.07-3.92 (each m, 1H), 2.29-2.04 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.92-1.09 (m, 9H)

0254 *

2- (2-t-) -6-
318mg (0.782mmol) 15ml 溶解
溶液 氷冷 塩化素 20 分間
吹込 3 時間攪拌。

反応液 低沸点物 減圧下 留去 残渣
20ml 飽和重曹水 20ml 加 30
分間攪拌。

有機層 分液 水層 抽出
抽出液 有機層と合 水 よ 食塩水
洗浄 無水硫酸 乾燥。

濾過後 濾液 低沸点物 減圧下 留去
残渣 塩化 80mg (1.50mmol) 飽
和 溶液 10ml よ
10ml 加 4 時間加熱還流。

反応液 低沸点物 減圧下 留去 残渣
95:5~85:15 よ 精製 化合物
(15) 塩酸塩 無色固体と 330mg (2 工程
98%) 得。

0255 *

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.47 (bs, 4H), 8.56 (s, 2H), 8.54, 8.43 (each d, J=7.1Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.89-3.74, 3.49-3.39 (each m, 1H), 2.32 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.89 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.92-0.98 (m, 1H)

0256 *

実施例 43

2- (2-) -6- 化合物
(14)

実施例 25 と同様 方法 従 化合物(15) 塩酸塩 316mg(0.731mmol) 加水分解 化合物(14) 塩酸塩 無色固体と 118mg (40%) 得。

0257 *

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.51 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.55-8.50 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.7,

3.92 (each m, 1H), 2.29 - 2.04 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.92 - 1.09 (m, 9H)

[0254]

2- { { 4 - (2-butoxycarbonyl ethyl) cyclohexyl } amino carbonyl } - 6 -cyano naphthalene 318 mg (0.782 mmol) was melted in ethanol 15 ml, this solution the ice cooling was done, 20 min after blowing hydrogen chloride gas, 3 hours was agitated that way.

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, 30 min it agitated to residue including chloroform 20 ml sodium bicarbonate-saturated water 20 ml.

separating it did organic layer, extracted water layer with chloroform, together washed extracted liquid and organic layer with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, 4 hours heating and refluxing it made residue ammonium chloride 80 mg (1.50 mmol), including saturated ammonia ethanol solution 10 ml and the ethanol 10 ml.

From reaction mixture low boiling substance was removed under vacuum, residue was refined with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=95:5~85:15), compound (15) 330 mg (With 2 step 98%) were acquired with acetate as colorless solid.

[0255]

¹H-nmr (DMSO-d₆); δ_{TMS}: 9.47 (bs, 4H), 8.56 (s, 2H), 8.54 and 8.43 (each d, J=7.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.74 and 3.49 - 3.39 (each m, 1H), 2.32 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.89 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.92 - 0.98 (m, 1H)

[0256]

Working Example 43

2-amidino-6- { { 4 - (2-carboxy ethyl) cyclohexyl } amino carbonyl } naphthalene (compound (14))

hydrolysis it did acetate 316 mg (0.731 mmol) of compound (15) in accordance with the method which is similar to Working Example 25, compound (14) 118 mg (40%) it acquired with acetate as colorless solid.

[0257]

¹H-nmr (DMSO-d₆); δ_{TMS}: 9.51 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.55 - 8.50 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.7, 1.3 Hz, 1H), 7.87

1.3Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.52-1.00 (m, 7H)

0258

実施例 44

6- -2- - 酸6- -2- -
6.26g(39.6mmol) 50ml よ 水 100ml 混合溶媒 溶解
溶液 濃塩酸 9.9ml(118.7mmol) よ 亜硝酸
3.28g(47.5mmol) 水 20ml 溶解
溶液 氷冷下 加 20 分間攪拌。

反応液 炭酸 4.2g(39.6mmol) 加 pH 約 4 と 化
10.3g(158.3mmol) よ 化第一
銅 7.09g(79.1mmol) 水 50ml 溶解 溶
液 氷冷下 加 30 分間攪拌。

反応液 重曹水 加 中和 酢酸
抽出 抽出液 無水硫酸
乾燥 低沸点物 減圧下 留去。

得 れ 残渣
(n- :酢酸 =5:1~2:1) よ 精
製 6- -2- - 黄色固体と
1.95g(29%)得。

0259

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.58 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 1.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)

0260

6- -2- - 800mg(4.76mmol)
15ml 溶解 溶液 二酸化
1.06g(9.51mmol) 加 110 deg C 1 時
間攪拌。

反応液 室温 残渣 濾過
除去 濾液 濃硫酸 加 酸性(pH3~4)と
析出 固体 濾取 洗
浄 6- -2- - 酸 淡褐色固
体と 782mg(83%)得。

0261

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.77 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.67 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.5Hz, 1H)

(dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 4H), 1.52 - 1.00(m, 7H)

[0258]

Working Example 44

6 -cyano -2- quinoline carboxylic acid 6-amino -2- methyl quinoline 6.26g it melted (39.6 mmol) in mixed solvent of tetrahydrofuran 50 ml and water 100 ml, 20 min it agitated in addition to concentrated hydrochloric acid 9.9 ml (118.7 mmol) and solution which melts sodium nitrite 3.28g (47.5 mmol) in water 20 ml under ice cooling in this solution.

In this reaction mixture after approximately designating pH as 4 including sodium carbonate 4.2g (39.6 mmol), this, potassium cyanide 10.3g (158.3 mmol) and 30 min it agitated in solution which melts cuprous cyanide 7.09g (79.1 mmol) in water 50 ml in addition to the under ice cooling.

In reaction mixture after neutralizing including sodium bicarbonate water, it extracted with ethylacetate, after drying extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=5:1~2:1), 1.95 g (29%) it acquired 6 -cyano -2- methyl quinoline as yellow solid.

[0259]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 8.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)

[0260]

6 -cyano -2- methyl quinoline 800 mg it melted (4.76 mmol) in pyridine 15 ml, in this solution 1 hour it agitated with 110 deg C including selenium dioxide 1.06g (9.51 mmol).

You reset reaction mixture to room temperature, removed residue of selenium with filtration, acidic (pH 3~4) with you did in filtrate including the concentrated sulfuric acid, you filtered solid which was precipitated, washed with the diethyl ether, 782 mg (83%) you acquired 6 -cyano -2- quinoline carboxylic acid as light brown solid.

[0261]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 8.77 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.5 Hz, 1H)

0262 *

実施例 45

6- 2- (4-)

(化合物(64))

実施例 10 と同様 方法 従 。

6- 2- 酸
231mg(1.17mmol)と (4-)
酢酸 t- 1.06g(9.51mmol)と
縮合 (n-
:酢酸 =5:1~2:1) よ 精製
2- (4-)
6-
淡黄色固体と 406mg (85%) 得 。

0263 *

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 8.45 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 4.15-3.90 (m, 3H), 3.52-3.30 (m, 1H), 2.35-2.05 (m, 4H), 1.85-1.12 (m, 13H)

0264 *

2- (4-)
6-
377mg(0.92mmol) 基 基
変換 (Chromatorex NH 型 富士
化学) (10:1) よ 精製 化合物
(64) 淡黄色固体と 89mg(23%)得 。

0265 *

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.33 (s, 1H), 8.28-7.90 (m, 5H), 4.30-3.85 (m, 3H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.31-2.02 (m, 4H), 1.73-1.30 (m, 13H)

0266 *

実施例 46

6- 2- (4-)

(化合物(63))

実施例 17 と同様 方法 従 化合物(64)
83mg(0.92mmol) 酢酸 3ml 処
理 化合物(63) 酢酸塩 無色
固体と 93mg(80%)得 。

0267 *

[0262]

Working Example 45

trans-6-amidino -2- {(4 -t-butoxycarbonyl methoxy
cyclohexyl) amino carbonyl } quinoline (compound (64))

You followed method which is similar to Working Example
10.

namely, 6-cyano -2- quinoline carboxylic acid 231 mg (1.17
mmol) with it condensed trans- (4 -amino cyclohexyloxy)
t-butyl acetate 1.06g (9.51 mmol), it refined with silica gel
column chromatography (n- hexane: ethylacetate=5:1~2:1),
406 mg (85%) it acquired trans -2- {(4 -t-butoxycarbonyl
methoxy cyclohexyl) amino carbonyl } - 6 -cyano quinoline
as the pale yellow solid.

[0263]

¹H-nmr (CD Cl₃); de _{TMS}: 8.45 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 4.15 - 3.90 (m, 3H), 3.52 - 3.30 (m, 1H), 2.35 - 2.05 (m, 4H), 1.85 - 1.12 (m, 13H)

[0264]

trans -2- {(4 -t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino
carbonyl } - 6 -cyano quinoline 377 mg it converted cyano
group of (0.92 mmol) to amidino group next, it refined with
silica gel (chroma torex NH form 富士 Silysia Chemical
Ltd. (DB 69-074-5500)) column chromatography
(chloroform: methanol=10:1), 89 mg (23%) it acquired with
compound (64) as pale yellow solid.

[0265]

¹H-nmr (DMSO-d₆); de _{TMS}: 8.33 (s, 1H), 8.28 - 7.90 (m, 5H), 4.30 - 3.85 (m, 3H), 3.45 - 3.32 (m, 1H), 2.31 - 2.02 (m, 4H), 1.73 - 1.30 (m, 13H)

[0266]

Working Example 46

trans-6-amidino -2- {(4 -carboxy methoxy cyclohexyl) amino
carbonyl } quinoline (compound (63))

compound (64) it treated 83 mg (0.92 mmol) with
trifluoroacetic acid 3 ml in accordance with method which is
similar to Working Example 17, compound (63) 93 mg
(80%) itacquired with trifluoroacetate as colorless solid.

[0267]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 12.51 (bs, 1H), 9.54 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.71 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.61 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H)

0268 *

実施例 47

7- -2- -酸7- -2- -
 - - - - - 酸 - - 塩酸塩 940mg(3.94mmol)
 - - - - - 50ml - - 水 20ml - 混
 合溶媒 - 溶解 - - - 溶液 - 濃塩酸
 0.98ml(11.8mmol) - - 亜硝酸 - - -
 326mg(4.73mmol) - 水 10ml - 溶解 - 溶液 -
 氷冷下 - 加 - 30 分間攪拌 - - 。

- - 反応液 - - - - 化 - - - -
 1.03g(15.8mmol) - - - - 化第一銅
 705mg(7.88mmol) - 水 20ml - 溶解 - 溶液 -
 氷冷下 - 加 - 30 分間攪拌 - - 。

反応液 - 重曹水 - 加 - - 中和 - - - 酢酸 -
 - - - 抽出 - 抽出液 - 無水硫酸 - - - -
 - 乾燥 - - - - 低沸点物 - 減圧下 - 留去 -
 - 。

得 - れ 残渣 - - - - -
 - (n- - - - 酢酸 - - - =5:1~4:1) - - 精
 製 - 7- - - - - 酸 - - - 淡
 褐色固体と - 420mg (50%) 得 - 。

0269 *

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.68 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)

0270 *

7- - - -2- - - - - 酸 - - -
 340mg(1.60mmol) - - - - - 10ml -
 - 水 10ml - 混合溶媒 - 溶解 - - - 溶液 -
 水酸化 - - - - 一水和物 - 加 - 室温 - 1 時間
 攪拌 - - 。

- - - と 1N 塩酸・酸性(pH2~3)と - 析出 - -
 固体 - 濾取 - - - - - 洗浄 - 7- -
 - -2- - - - - 酸 淡褐色固体と -
 420mg (66%) 得 - 。

0271 *

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.74 (s, 1H), 8.69(d, J=8.4Hz, 1H), 8.28 (t, J=8.2Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4Hz, 1H)

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 12.51 (bs, 1H),
 9.54 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.71 (d,
 J=8.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.8 Hz,
 1H), 8.28 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1H)

[0268]

Working Example 47

7 -cyano -2- quinoline carboxylic acid 7-amino -2- quinoline
 carboxylic acid methyl-acetate 940 mg it melted (3.94 mmol)
 in mixed solvent of tetrahydrofuran 50 ml and water 20 ml ,
 30 min it agitated in addition to concentrated hydrochloric
 acid 0.98 ml (11.8 mmol) and solution which melts sodium
 nitrite 326 mg (4.73 mmol) in water 10 ml under ice cooling
 in this solution.

This reaction mixture potassium cyanide 1.03g (15.8 mmol)
 and 30 min it agitated in solution which melts cuprous cyanide
 705 mg (7.88 mmol) in water 20 ml in addition to under ice
 cooling.

In reaction mixture after neutralizing including sodium
 bicarbonate water, it extracted with ethylacetate, after drying
 extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, it
 removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column
 chromatography (n- hexane: ethylacetate=5:1~4 : 1), 420 mg
 (50%)it acquired 7 -cyano -2- quinoline carboxylic acid
 methyl as light brown solid.

[0269]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 8.68 (d, J=1.6 Hz,
 1H), 8.40 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.02 (d,
 J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)

[0270]

7 -cyano -2- quinoline carboxylic acid methyl 340 mg it
 melted (1.60 mmol) in mixed solvent of tetrahydrofuran 10
 ml and water 10 ml , in this solution 1 hour it agitated with
 room temperature including the lithium hydroxide
 monohydrate.

acidic (pH 2~3) with it did with 1 Nhydrochloric acid after
 this, it filtered the solid which was precipitated, washed with
 diethyl ether, 420 mg (66%) itacquired 7 -cyano -2- quinoline
 carboxylic acid as light brown solid.

[0271]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆);de <sub>TMS : 8.74 (s, 1H), 8.69
 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.28 (t, J=8.2 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz,
 1H)

0272 *

実施例 48

・ ・ ・ ・ 7- ・ ・ ・ ・ 2- ・ 4-(2- ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・) ・ ・ ・ ・ ・
 ・ (化合物(56))

実施例 10 と同様 ・ 方法 ・ 従 ・ 7- ・ ・ ・ 2- ・ ・
 ・ ・ ・ ・ 酸 100mg(0.50mmol) と ・ ・ ・
 -3-(4- ・ ・ ・ ・) ・ ・ ・ ・ 酸 ・ ・ ・
 111mg(0.56mmol) と 縮 合 ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ (n- ・ ・ ・ ・ : 酢 酸 ・ ・ ・
 =3:1~2:1) ・ よ 精 製 ・ ・ ・ ・ 2- ・ 4-(2- ・ ・
 ・ ・ ・ ・) ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ 7- ・ ・ ・ ・ 黄色油状 と ・
 153mg (80%) 得 ・ 。

0273 *

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.52 (s, 1H), 8.46(d, J=8.6Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.09-3.85 (m, 1H), 2.35 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 3H), 1.51-1.05 (m, 6H)

0274 *

次 ・ 実施例 42 と同様 ・ 方法 ・ 従 ・ ・ ・ ・ 2-
 ・ 4-(2- ・ ・ ・ ・ ・) ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ 7- ・ ・ ・ ・
 100mg(0.26mmol) ・ ・ ・ ・ 基 ・ ・ ・ ・ 基 変 換
 ・ ・ ・ ・ ・
 ・ ・ ・ ・ = 100:1~5:1) ・ よ 精 製 ・ 化 合
 物 (56) ・ 塩 酸 塩 ・ 淡 黄 色 固 体 と ・ 56mg
 (49 %) ・ 得 ・ 。

0275 *

実施例 49

・ ・ ・ ・ 7- ・ ・ ・ ・ 2- ・ 4-(2- ・ ・ ・ ・ ・)
 ・ ・ ・ ・ ・ (化 合
 物 (55))

実施例 25 と同様 ・ 方法 ・ 従 ・ 化合物(56) ・
 塩酸塩 50mg(0.12mmol) ・ 加水分解 ・ 化合物
 (55) ・ 塩酸塩 ・ 無色固体と ・ 24mg(47%)得
 ・ 。

0276 *

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 12.04 (bs, 1H), 9.72 (bs, 2H), 9.50 (bs, 2H), 8.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.98-3.68 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.02-0.89 (m, 11H)

[0272]

Working Example 48

trans-7-amidino -2- { { 4 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl)
 cyclohexyl } amino carbonyl } quinoline (compound (56))

7 -cyano -2- quinoline carboxylic acid 100 mg (0.50 mmol)
 with it condensed trans-3- (4 -amino cyclohexyl) ethyl
 propionate 111 mg (0.56 mmol) in accordance with method
 which is similar to Working Example 10, it refined with silica
 gel column chromatography (n- hexane:
 ethylacetate=3:1~2:1), 153 mg (80%) it acquired trans -2- { { 4
 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl } amino carbonyl } -
 7 -cyano quinoline as yellow oily.

[0273]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆); de <sub>TMS : 8.52 (s, 1H), 8.46
 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.4 Hz,
 2H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.09 -
 3.85 (m, 1H), 2.35 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 2H),
 2.03 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.51(m, 3H), 1.51 - 1.05 (m, 6H)

[0274]

trans -2- { { 4 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl } amino
 carbonyl } - 7 -cyano quinoline 100 mg it converted cyano
 group of (0.26 mmol) to amidino group in accordance with
 method which is next similar to Working Example 42,
 itrefined with silica gel column chromatography (chloroform:
 methanol= 100:1~5:1), compound (56) it acquired 56 mg
 (49%) with acetate as pale yellow solid.

[0275]

Working Example 49

trans-7-amidino -2- { { 4 - (2 -carboxy ethyl) cyclohexyl }
 amino carbonyl } quinoline (compound (55))

hydrolysis it did acetate 50 mg (0.12 mmol) of compound
 (56) in accordance with the method which is similar to
 Working Example 2 5, compound (55) 24 mg (47%)
 itacquired with acetate as colorless solid.

[0276]

<sup>1H-nmr (DMSO-d₆); de <sub>TMS : 12.04 (bs, 1H),
 9.72 (bs, 2H), 9.50 (bs, 2H), 8.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.69 (s,
 1H), 8.63 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.30 (d,
 J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.68 (m, 1H),
 2.25 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.02 - 0.89 (m, 11H)

(1) the compound of this invention (I)			50 g
・ ・ ・ 糖			・ ・ ・
(2) lactose			935 g
・ ・ ・ ・ ・ 酸 ・ ・	・	・	・ ・
(3) stearic acid magnet	・	・	15 g

上記成分 ・ ・ ・ ・ ・ 秤量 ・ ・ ・ ・ ・ 混合 ・ ・ ・
混合粉体 ・ ・ ・ ・ ・ 200mg ・
つ 充填 ・ ・ ・

After measured weight doing above-mentioned component respectively, it mixed to uniform, mixed powder was filled 200 mg each in hard gelatin capsule.

製造例 ・ 注射剤						
Production Example 3: injectable						
・ ・ ・ 本発明化合物 ・		・ ・ 塩酸塩			・ ・ ・	
(1) the compound of this invention) acetate			5 mg	
・ ・ ・ ・ 糖					・ ・ ・ ・	
(2) sucrose					100 mg	
・ ・ 生理食塩水					・ ・ ・ ・	
(3) physiological saline					10 ml	

上記 ・ 混合液 ・ ・ ・ ・ ・ 濾過後 ・
再 ・ 除菌濾過 ・ 行 ・ ・ ・ ・ 濾過液 ・ 無菌的 ・
・ ・ ・ ・ 分注 ・ 窒素 ・ ・ ・ 充填 ・ ・ ・ 後 ・ 密
封 ・ ・ 静脈内注射剤と ・ 。

0278 ・

・ 発明 ・ 効果 ・

本発明 ・ 化合物(I) ・ よ ・ ・ ・ 薬理学的 ・ 許容
・ ・ ・ 塩 ・ ・ ・ ・ ・ 含哺乳動物 ・ 対 ・ 優れ
GPIIb/IIIa 拮抗作用 ・ 有 ・ ・ 経口投与可能
・ ・ 血中寿命長 ・ ・ ・ 毒性低 ・ ・ 副作用 ・
少 ・ ・ ・ 。

・ ・ ・ が ・ ・ ・ 血栓性疾患等 ・ 予防 ・ 治療 ・ 非常
・ 有用 ・ ・ ・ ・ 。

After filtering, to do sterile filtration again with membrane filter, in sterile aliquot to do filtrate in vial, after being filled, sealing up nitrogen gas, it designated above-mentioned mixed solution as intravenous injectable.

[0278]

[Effects of the Invention]

compound of this invention (I) and salt which can be allowed in its pharmacological has GPIIb/IIIa antagonist action which is superior vis-a-vis mammal which includes human, oral dosage is possible, blood lifetime is long, at the same time toxicity is low, also side effect is little.

Therefore, it is very useful in thrombotic disease or other prevention and treatment.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-179407

(43) 公開日 平成7年(1995)7月18日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 229/42		7537-4H		
A 6 1 K 31/135	A C B	9454-4C		
31/155		9454-4C		
31/165		9454-4C		
31/215		9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-278180	(71) 出願人	000137764 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
(22) 出願日	平成6年(1994)11月11日	(72) 発明者	足森 厚之 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平5-282938	(72) 発明者	吉田 知弘 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内
(32) 優先日	平5(1993)11月12日	(72) 発明者	小野 晋市郎 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 高島 一

最終頁に続く

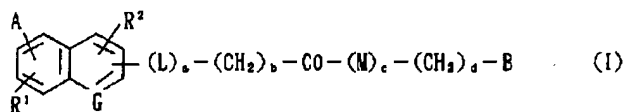
(54) 【発明の名称】 新規縮合環系化合物またはその塩、およびその医薬用途

(57) 【要約】

* 【化1】

【構成】 一般式 (I) :

*



(式中、各記号は明細書中に記載のとおりである) で表される新規縮合環系化合物またはその薬理学的に許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途。

【効果】 本発明の化合物 (I) およびその薬理学的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し優れた G

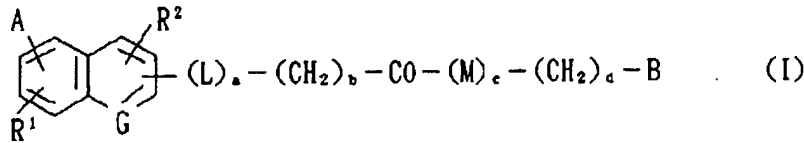
P I I b / I I I a 拮抗作用を有し、経口投与が可能で、血中寿命が長く、かつ毒性が低く、副作用も少ない。したがって、血栓性疾患等の予防・治療に非常に有用である。

【特許請求の範囲】

* 【化1】

【請求項1】 一般式 (I) :

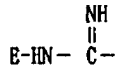
*



〔式中、Aは式(1) :

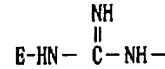
※

【化2】



(1)

10

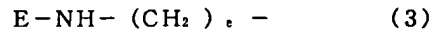


(2)

〔式中、Eは水素、またはアミノ、グアニジノあるいはアミノに対する保護基を示す〕で表される基、式(2) :

【化3】

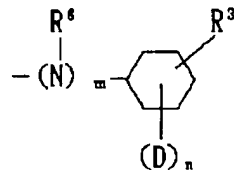
〔式中、Eは前記と同義〕で表される基、または式(3) :



〔式中、Eは前記と同義、eは0、1、2または3を示す〕で表される基を示し、Bは式(4) :

【化4】

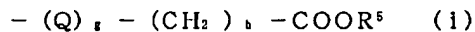
※



(4)

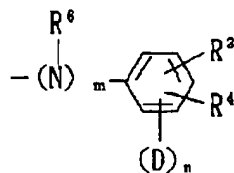
〔式中、Dは式(1) :

★ 【化5】



〔式中、Qは ---O--- または $\text{---NR}^6 \text{---}$ (式中、 R^6 は水素、低級アルキルまたはアルアルキルを示す) を、 R^5 は水素、低級アルキル、シクロアルキルまたはアルアルキルを、gは0または1を、hは0、1、2または3を示す) で表される基を、 R^3 は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを、mは0または1を、nは1または2を示し、 R^6 は前記と同義) で表される基、式(5) :

★

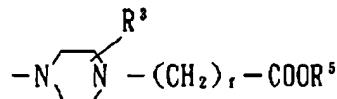


(6)

〔式中、 R^4 は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、D、 R^3 、 R^6 、m、nは前記と同義) で表される基、または式(7) :

☆記と同義) で表される基、または式(7) :

【化7】



(7)

〔式中、fは1、2または3を示し、 R^3 および R^5 は前記と同義) で表される基を示し、Gは炭素(=CH-)または窒素(=N-)を示し、LおよびMは同一または異なってもよく、それぞれ ---O--- または $\text{---NR}^6 \text{---}$ (式中、 R^6 は前記と同義) を示し、 R^1 および R^2 は同一または異なってもよく、それぞれ水素、低

級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、a およびcは同一または異なってもよく、それぞれ0または1を示し、bおよびdは同一または異なってもよく、それぞれ0、1、2または3を示す) で表される縮合環系化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 一般式(I)において、少なくともAおよびBのいずれか一方が下記の条件を満足する請求項1記載の縮合環系化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

①Aが式(1)または式(2)である。

②Bが式(4)または式(6)である。

【請求項3】 一般式(I)において、aが1でかつb、cおよびdが0、またはcが1でかつa、bおよびdが0であり、Aが式(1)であり、Bが式(4)または式(6)であり、式(4)および式(6)におけるD

10 に関してg+h=2でありかつmが0である請求項2記載の縮合環系化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 請求項1、2または3記載の縮合環系化合物またはその薬理学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項5】 糖蛋白GP I I b / I I I a拮抗剤である請求項4記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な縮合環系化合物またはその薬理学的に許容される塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関するものである。より詳しくは、血栓性疾患の予防・治療等、手術時や体外循環時等における血栓形成の予防・治療等に有用である新規な縮合環系化合物またはその薬理学的に許容される塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】血小板膜糖蛋白GP I I b / I I I aは、細胞間および細胞基質間の接着に関与するレセプター群の一種であるインテグリンファミリーに属し、血小板表面においてCa⁺⁺存在下にヘテロダイマーを形成しており、α_{IIb}β₃とも呼ばれる。血小板が血管損傷部位に粘着することによって、さらにはアデノシン5'-二リン酸(ADP)やトロンビン等によって刺激を受けたとき、このGP I I b / I I I aは立体構造上変化をきたし、フィブリノーゲンやフォンビルブランド因子等のRGD(アルギニン-グリシン-アスパラギン酸)配列を含むリガンドと結合

40 するようになり(非刺激状態ではGP I I b / I I I a *

*はこれらリガンドとは結合しない)、これらを介して刺激伝達の最終段階である血小板凝集が惹起される。それゆえ、このGP I I b / I I I aへのこれらリガンドの結合を抑制する薬剤(GP I I b / I I I a拮抗剤)は優れた抗血小板剤になりうる。

【0003】この観点からすでに、〔〔4-〔(p-アミジノ-N-メチルベンザミド)アセチル〕-o-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸(R043-8857)(Leo Alig et. al., Journal of Medicinal Chemistry, 1992, Vol. 35(No. 23), 4393~4407を参照)、2-(6-アミジノ-2-ナフチルオキシ)アセチル-Gly-Asp-NH₂塩酸塩、2-〔6-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-2-ナフチルオキシ〕アセチル-Gly-Asp(Bz)-NH₂(特開平4-305559を参照)、4-アミジノ-4'-〔(4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル〕ビフェニル塩酸塩(特開平4-334351を参照)等が知られている。

【0004】また、抗トロンビン剤である6-アミジノ-2-ナフチル-p-グアニジノベンゾエートジメタンスルホネート(メシル酸ナファモスタット)は弱いながらもGP I I b / I I I a拮抗作用を示すことが知られている〔程原佳子ら、血液と脈管、第20巻、第3号、213~219(1989)を参照〕。

【0005】しかし、これらはいずれも効力、効力持続性、副作用、経口投与の困難性等の点から、必ずしも満足のいくものとは言えない状況である。

【0006】したがって、本発明の目的は、より優れたGP I I b / I I I a拮抗作用を有する新規な化合物、その医薬組成物、およびGP I I b / I I I a拮抗剤を提供することにある。

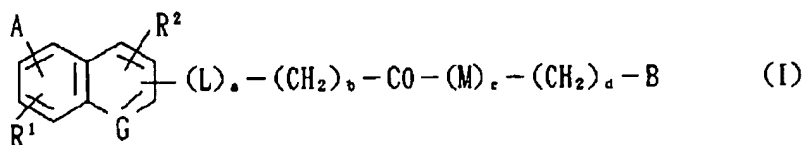
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するために種々研究を重ねてきたところ、特定の構造をもつ縮合環系化合物が優れたGP I I b / I I I a拮抗作用を有し、かつ毒性も低いことを見出して、本発明を完成するに至った。

【0008】即ち、本発明は、一般式(I)：

【0009】

【化8】



【0010】(式中、Aは式(1)：

【0011】

【化9】



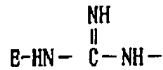
50 【0012】(式中、Eは水素、またはアミジノ、グア

5

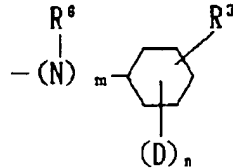
ニジノあるいはアミノに対する保護基を示す)で表される基、式(2):

【0013】

【化10】



(2)



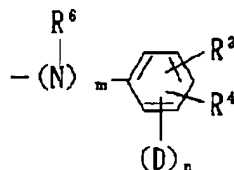
*

(4)

【0016】(式中、Dは式(i):

$$-(\text{Q})_g - (\text{CH}_2)_h - \text{COOR}^5 \quad (\text{i})$$

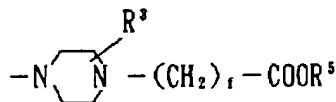
(式中、Qは-O-または-NR⁶- (式中、R⁶は水素、低級アルキルまたはアルアルキルを示す)を、R⁵は水素、低級アルキル、シクロアルキルまたはアルアルキルを、gは0または1を、hは0、1、2または3を示す)で表される基を、R³は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを、mは0または1を、nは1または2を示し、R⁶は前記と同義)で表される基、式(5):



※

(6)

【0020】(式中、R⁴は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、D、R³、R⁶、m、nは前記と同義)で表される基、または式★



30★(7):

【0021】

【化14】

(7)

【0022】(式中、fは1、2または3を示し、R³およびR⁵は前記と同義)で表される基を示し、Gは炭素(=CH-)または窒素(=N-)を示し、LおよびMは同一または異なってもよく、それぞれ-O-または-NR⁶- (式中、R⁶は前記と同義)を示し、R¹およびR²は同一または異なってもよく、それぞれ水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、aおよびcは同一または異なってもよく、それぞれ0または1を示し、bおよびdは同一または異なってもよく、それぞれ0、1、2または3を示す)で表される縮合環系化合物、またはその薬理的に許容されうる塩に関する。また、本発明は、上記一般式(I)で表される化合物[以下「化合物(I)」ともいう]またはその薬理的に許容されうる塩を含む医薬

50

*【0014】(式中、Eは前記と同義)で表される基、または式(3):

$$\text{E}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_e - \quad (3)$$

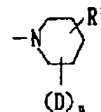
(式中、Eは前記と同義、eは0、1、2または3を示す)で表される基を示し、Bは式(4):

【0015】

【化11】

※【0017】

【化12】



(5)

【0018】(式中、D、R³およびnは前記と同義)で表される基、式(6):

【0019】

【化13】

組成物、およびその医薬用途、特に糖蛋白GPIIb/IIIa拮抗剤に関する。

【0023】本明細書中使用されている記号について以下に説明する。R¹~R⁶における低級アルキルとは、炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルを意味する。具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル等が挙げられる。好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル等である。R¹~R⁴におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

【0024】R¹~R⁴におけるアシルとしては、炭素

数1~6の低級アルカノイル、アル低級アルカノイル、芳香族アシル、複素環アシルが挙げられる。具体的には、低級アルカノイルとして、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル等が、アル低級アルカノイルとして、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル等が、芳香族アシルとして、ベンゾイル、トルオイル、キシロイル、サリチロイル、シナモイル、ナフトイル等が、複素環アシルとして、フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル等が挙げられる。好ましくはアセチル、プロピ

【0025】 $R^1 \sim R^4$ におけるアルコキシとしては、炭素数1~6の低級アルコキシが挙げられる。直鎖状または分岐鎖状のいずれであってもよく、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましくはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等である。

【0026】 R^5 におけるシクロアルキルとしては、好ましくは炭素数3~8であり、具体的には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル等が挙げられる。

【0027】 R^5 、 R^6 におけるアルアルキルとしては、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル等が挙げられる。またこのアルアルキルは炭素数1~6のアルキル（前述と同様）、ハロゲン（前述と同様）、ニトロ、シアノ、アルコキシ（前述と同様）等で置換されているもよい。

【0028】Eにおけるアミジノ、グアニジノ、アミノに対する保護基としては、置換基を有していてもよいアルアルキル（例えば、ベンジル、 p -クロロベンジル、 p -フルオロベンジル、 m -トリフルオロメチルベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、ベンズヒドリル、トリチル等）、アルカノイル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ピパロイル、オクタノイル等）、ハロアルカノイル（例えば、クロロアセチル、トリフルオロアセチル等）、アルケニルオキシカルボニル（例えば、アリルオキシカルボニル等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等）、アシルオキシアルコキシカルボニル（例えば、アセトキシメチルオキシカルボニル、（1-アセトキシエチル）オキシカルボニル、プロピオニルオキシメチルオキシカルボニル、ピパロイルオキシメチルオキシカルボニル、ブチリルオキシメチルオキシカルボニル、イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル等）、ハロアルコキシカルボニル（例えば、クロロメトキシカルボニル、トリクロロエ

トキシカルボニル等）、置換基を有していてもよいアロイル（例えば、ベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル等）、置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル（例えば、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、3-（ p -メトキシフェニル）プロピオニル、3-（ p -クロロフェニル）プロピオニル等）、置換基を有していてもよいヘテロアリールカルボニル（例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、6-クロロニコチノイル、フロイル、テノイル等）、ヘテロアリールアルカノイル（例えば、チエニルアセチル、イミダゾリルアセチル、フリルアセチル、トリアゾリルアセチル、チアジアゾリルプロピオニル等）、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル（例えば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等）、置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル（例えば、フェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等）、置換基を有していてもよいアリールグリオキシロイル（例えば、フェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイル等）、置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、 p -ニトロベンジルオキシカルボニル、 p -メトキシベンジルオキシカルボニル等）、アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル等）、置換基を有していてもよいアルアルキルスルホニル（例えば、ベンジルスルホニル、 p -クロロベンジルスルホニル、フェネチルスルホニル、ベンズヒドリルスルホニル等）、置換基を有していてもよいアリールスルホニル（例えば、フェニルスルホニル、 p -クロロフェニルスルホニル、トリルスルホニル、キシリルスルホニル、ナフチルスルホニル等）等を挙げることができる。

【0029】好ましくは、フェニルアルコキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アシルオキシアルコキシカルボニル、アルカノイル、フェニルアルカノイル、ハロアルカノイル、アルアルキル、アルキルスルホニル、アルアルキルスルホニル、アリールスルホニル等であり、さらに好ましくは、ベンジルオキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル、アセトキシメチルオキシカルボニル、ピパロイルオキシメチルオキシカルボニル、 n -バレリル、 n -ヘキサノイル、3-フェニルプロピオニル、トリフルオロアセチル、ベンジル、フェネチル、トリチル、 n -ブチルスルホニル、 n -ヘキシルスルホニル、ベンジルスルホニル、フェニルスルホニル、 p -トルエンスルホニル等を挙げることができる。

【0030】また、置換基を有していてもよいアルアルキル、アロイル、フェニルアルカノイル、ヘテロアリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、フェノキシアルカノイル、アリールグリオキシロイル、フェニルアルコキシカルボニル、アルアルキルスルホニル、アリー

ルスルホニルにおける置換基としては、ニトロ、トリフルオロメチル、炭素数1~6のアルキル（前述と同様）、フェニル、アルコキシ（前述と同様）、ハロゲン（前述と同様）、炭素数1~6のアルカノイル（前述と同様）等が挙げられる。

【0031】化合物(I)の薬理的に許容されうる塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硫酸、リン酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）、有機酸付加塩（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、しゅう酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、グルコン酸、グリコール酸、乳酸等との塩）等が挙げられる。

【0032】また、化合物(I)が遊離カルボキシル基を有する場合の薬理的に許容されうる塩としては、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウム等との塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム等との塩）、有機塩基との塩（例えば、メチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピ*

*リジン、ピコリン、エチレンジアミン等との塩）、アンモニウム塩等が挙げられる。

【0033】さらに、化合物(I)またはその塩にシス、トランス体が存在するとき、および不斉炭素に基づく光学異性体が存在するときは、これらも本発明の範囲内である。

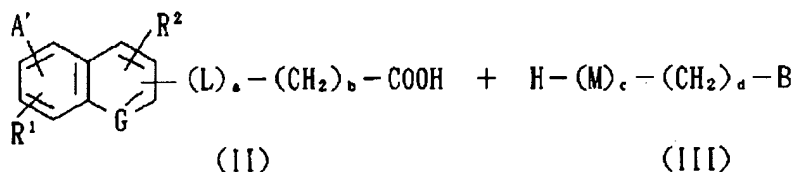
【0034】本発明化合物のうち、一般式(I)において、Aが式(1)または式(2)で表され、Bが式(4)または式(6)で表される化合物が好ましい。さらに好ましい化合物としては、一般式(I)において、 $a=1$ かつ $b=c=d=0$ であるか、 $c=1$ かつ $a=b=d=0$ であり、Aが式(1)、Bが式(4)（このとき $m=0$ ）または式(6)（このとき $m=0$ ）で表され、かつ式(1)で表されるDにおいて $g+h=2$ である化合物が挙げられる。

【0035】化合物(I)またはその塩は、種々の方法で合成することができる。例えば、以下の方法が挙げられる。

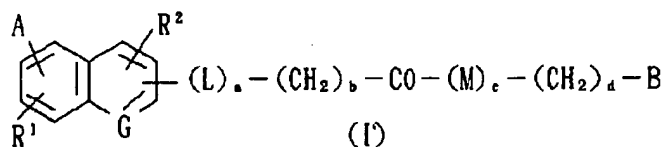
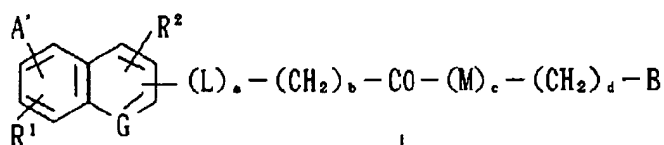
【0036】合成法1

【0037】

【化15】



またはカルボン酸の反応性誘導体



【0038】（式中、A' は前記A、ハロゲン、シアノまたは保護されてもよいアミノを示し、A、R¹、R²、B、G、L、a、b、c、d、Mは前記と同義）本合成法1は、式(I)において（ $b \neq 0$ または $a=b$

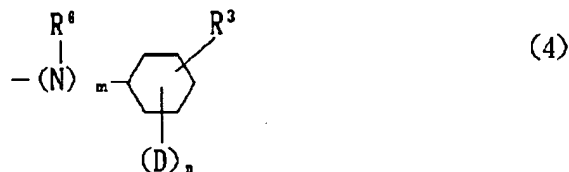
$=0$ 、 $c=1$ 、 $d \neq 0$ ）の化合物、（ $b \neq 0$ または $a=b=0$ 、 $c=1$ 、 $d=0$ 、Bが式：

【0039】

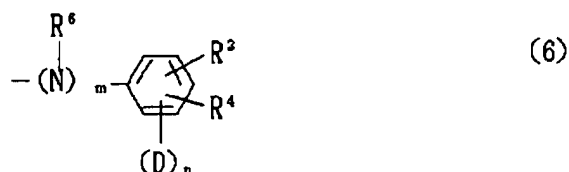
【化16】

11

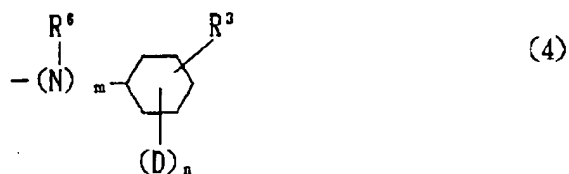
12



【0040】（式中、 m は0、 R^3 、 D および n は前記と同義）、 * 【0041】
* 【化17】



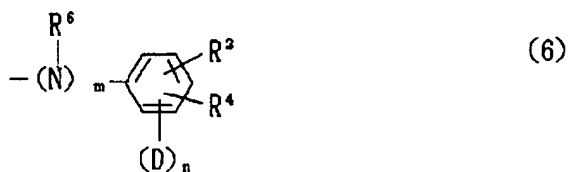
【0042】（式中、 m は0、 R^3 、 R^4 、 D および n は前記と同義）で表される基）の化合物、（ $b \neq 0$ または $a=b=0$ 、 $c=d=0$ 、 B が式： ※ 【0043】
※ 【化18】



【0044】（式中、 m は1、 R^3 、 R^6 、 D および n は前記と同義） ★ 【0046】（式中、各記号は前記と同義）
【0045】 【0047】
【化19】 【化20】



30



【0048】（式中、 m は1、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 D および n は前記と同義）、または 40 ☆ 【0049】
☆ 【化21】



【0050】（式中、各記号は前記と同義）で表される基）の化合物を合成するのに有利である。

【0051】すなわち、化合物（I）は式（I I）で表されるカルボン酸（以下「カルボン酸（I I）」ともいう）またはこのカルボン酸（I I）の反応性誘導体と、

式（I I I）で表される化合物（以下「化合物（I I I）」ともいう）とを縮合反応させることにより、直接的にまたはその前駆体を経由して合成することができる。カルボン酸（I I）またはこのカルボン酸（I I）の反応性誘導体と、化合物（I I I）の仕込み量は、通

常等モルでよいが、必要に応じていずれかを他方の1、1〜3倍用いる。

【0052】カルボン酸(II)をそのまま用いるときは、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン、o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモートリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N-シクロヘキシル-N'-(2-モルホリノエチル)カルボジイミド・メト-p-トルエンスルホン酸塩等の縮合剤の存在下で反応を行う。

【0053】カルボン酸(II)は、常法により、酸無水物、活性エステル、酸ハライド等の反応性誘導体に変換したものを用いてもよい。酸無水物としては、例えば、ピバル酸との無水物、炭酸イソブチルエステルとの無水物等が用いられる。活性エステルとしては、例えば、p-ニトロフェニルエステル、2,4,5-トリクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドエステル等が用いられる。酸ハライドとしては、例えば、カルボン酸クロリド、カルボン酸ブロミド等が用いられる。

【0054】化合物(III)は、その中のBで表される基には遊離のカルボキシル基またはそのエステル基を含むが、縮合剤を用いてカルボン酸(II)と反応させるときは、エステル基であることが望ましい。

【0055】反応溶媒としては、いずれの場合においても、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、ジメトキシエタン、ベンゼン、酢酸エチル、スルホラン等、またはこれらの混合溶媒が用いられる。好ましい溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルが

挙げられる。

【0056】通常、反応温度は約0〜100℃であり、反応時間は数時間〜3日間である。

【0057】なお、上記反応において、縮合剤またはカルボン酸(II)の活性エステルを用いるときは、N-メチルモルホリン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジン等の反応助剤を用いることができる。カルボン酸(II)の酸無水物を用いるときは、4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の反応助剤を用いることができる。カルボン酸(II)の酸ハライドを用いるときは、ハロゲン化水素捕捉剤として、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、炭酸水素ナトリウム等の存在下で行なうのが好ましい。

【0058】カルボン酸(II)またはその反応性誘導体中のA'であるハロゲン、シアノ、保護されていてもよいアミノは、合成法1の適当な段階で、式(I)のAであるアミジノ、グアニジノ、保護されたアミジノ、保護されたグアニジノに変換される。上記アミノ、アミジノ、グアニジノの保護基は前述のとおりである。また、アミジノ、グアニジノ、アミノの保護基は、必要に応じて脱離させることができる。脱離方法としては、水素添加、酸分解、塩基分解または加水分解が挙げられる。これらは常法の条件で行えばよい。

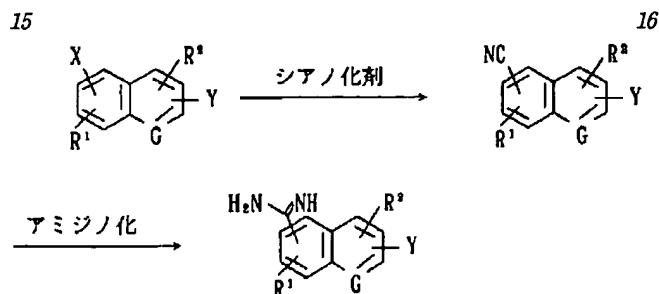
【0059】以下に、カルボン酸(II)またはその反応性誘導体と化合物(III)との反応後の生成物の段階、あるいは反応前のカルボン酸(II)の段階での、上記A'からAへの変換方法を記す。なお、後者の場合は、カルボン酸(II)のままでも変換できる他、当該カルボキシル基を保護するためにその低級アルキルエステル体としたのちでも変換できる。変換されたアミジノまたはグアニジノは必要に応じて保護したのちに、また、カルボキシル基を保護するためにその低級アルキルエステル体とした場合にはカルボン酸(II)に変換したのちに、化合物(III)との反応に供することができる。なお、カルボン酸(II)は必要に応じてその反応性誘導体に変換したのちに、化合物(III)との反応に供してもよいことは前述の通りである。

【0060】方法a

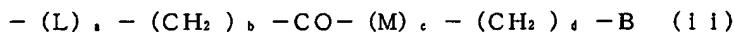
これは、A'のハロゲン、アミノ、シアノをAのアミジノに変換する方法である。

【0061】

【化22】



【0062】〔式中、Xはハロゲン（前述と同様）また* *はアミノを示し、Yは式（11）〕



〔式中、各記号は前記と同義〕で表される基、または式※ ※（111）〕



〔式中、L、a、bは前記と同義であり、R⁷は水素または低級アルキル（前述と同様）で表される基を示し、G、R¹およびR²は前記と同義。〕

【0063】まず、シアノ化について説明する。上記の式でXがハロゲンの場合、金属シアノ化合物を用いる置換反応でニトリル体を得る。金属シアノ化合物として、シアニ化第一銅、シアニ化カリウム、シアニ化ナトリウム等を用いる。反応溶媒は、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等を用いる。反応温度は室温〜約250℃で、反応時間は数時間〜3日間であり、好ましくは約80〜230℃で、数時間〜1日間である。

【0064】Xがアミノの場合、シアノへの変換はSandmeyer反応で行う。原料のアミン体の塩酸、硫酸等の塩を亜硝酸ナトリウムでジアゾ化してジアゾニウム塩とし、これに金属シアノ化合物を加えニトリル体を得る。金属シアノ化合物として、シアニ化第一銅、シアニ化カリウム、シアニ化ナトリウム等が好ましく用いられるが、シアニ化カリウムとシアニ化ニッケル、硫酸ニッケル、塩化ニッケル等との錯体も用いることができる。反応溶媒は水が好ましいが、必要に応じてテトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール等を水と一緒に用いてもよい。シアニ化水素の発生を防ぐために、金属シアノ化合物を加えるまえに、炭酸ナトリウムで中和したり、金属シアノ化合物の炭酸ナトリウム緩衝液を用いる。反応温度は室温以下、好ましくは氷冷下であり、反応時間は約0.5〜5時間である。最終的には約40〜60℃で約0.5〜1時間加熱して、反応を終了させる。

【0065】次に、アミノ化について説明する。これはイミダート体またはチオカルバモイル体を経る公知の方法に準じて行なうことができる（Organic Functional Group Preparations, III, Academic, Chapter 6、またはLeo Alig et. al., Journal of Medicinal Chemistry 1992, Vol. 35(No. 23), 4393-4407を参照）。

【0066】イミダート体を経る方法では、ニトリル体に、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、当量〜大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコールを反応させることによ

り、イミダート体を得る。必要に応じてジエチルエーテル等の脂肪族エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン等の非プロトン性溶媒を用いてもよい。反応温度は約-10〜+30℃で、反応時間は数時間〜2日間である。好ましくは氷冷下〜室温で、約8〜15時間である。次に得られたイミダート体にアンモニアを反応させることにより、アミジン体を得る。溶媒として、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を用いる。このアンモニアとの反応に塩化アンモニウムを共存させるのが好ましい。反応温度は約-10〜+100℃で、反応時間は数時間〜20時間である。好ましくはメタノール、エタノールまたはプロパノール溶媒中、約50〜80℃、数時間の反応で行う。

【0067】チオカルバモイル体を経る方法では、ニトリル体に、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒、またはこれらの混合溶媒中、硫化水素を反応させ、チオカルバモイル体を得る。反応温度は氷冷下〜室温、反応時間は約5時間〜1日間、好ましくは室温で約10〜20時間である。次に、得られたチオカルバモイル体に、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、よう化メチル、臭化エチル等のアルキルハライドを反応させる。反応温度は約50〜100℃、反応時間は約0.5〜10時間である。ここで得られた中間体を単離して、もしくは単離せずに、アンモニア、または酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム等のアンモニア誘導体を反応させてアミジン体を得る。溶媒として、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、N, N-ジメチルホルムアミド等を用いる。好ましくはメタノールまたはエタノール溶媒中、酢酸アンモニウムとの反応で行う。反応温度は約50〜100℃、反応時間は数時間〜10時間である。

【0068】方法b

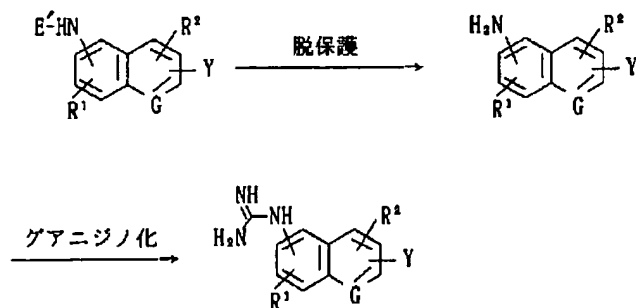
これは、A'の保護されていてもよいアミノをAのグア

ニジノに変換する方法である。

【0069】

*【化23】

*



【0070】〔式中、E' はアミノの保護基（前述と同様）を示し、G、Y、R¹ およびR² は前記と同義。〕

【0071】まず、アミノ保護基の脱保護は、前述の如く常法により行うことができる。

【0072】次のグアニジノへの変換は、シアナミド、ホルムアミジンスルフィン酸あるいはアミノイミノメタンスルホン酸等を用いて、公知の方法に準じて行うことができる（T. Nakayama et al., Chem. Pharm. Bull. V 20 ol.41(1), 117-125 (1993)、またはA. E. Miller et. al., Synthesis 1986, 777-779 を参照）。例えば、原料のアミン体の塩酸、硫酸等の塩にシアナミドを反応させ※

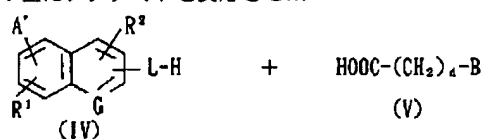
※でグアニジノ体を得る場合、溶媒として、メタノール、エタノール等のアルコールを用いる。反応温度は約60～80℃、反応時間は数時間～1日間である。

【0073】上記製造方法において、アミノ基の保護および脱保護、カルボン酸のエステル化およびエステルの加水分解は、必要に応じて常法により行うことができる。

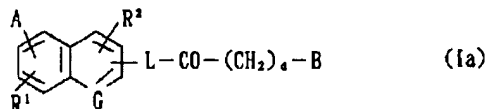
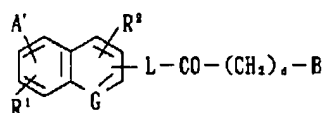
【0074】合成法2

【0075】

【化24】



またはカルボン酸の反応性誘導体



【0076】〔式中、A、A'、B、G、L、R¹、R²、dは前記と同義〕

本合成法2は、式（I）において（a=1、b=c=0、d≠0）の化合物（Ic）を合成するのに有利であ

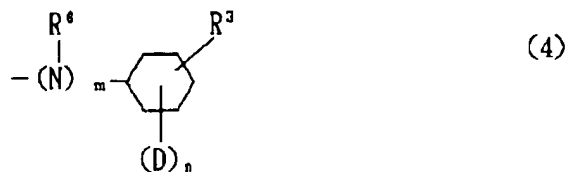
る。また特に式（Ic）において（d=0のとき、Bが式：

【0077】

【化25】

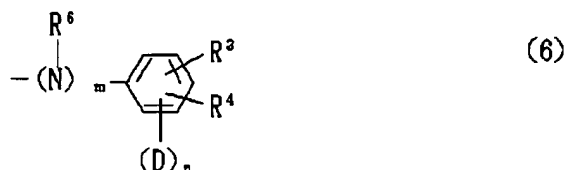
19

20



【0078】(式中、 m は0、 R^3 、 R^6 、 D 、 m および n は前記と同義)、または * 【0079】

* 【化26】



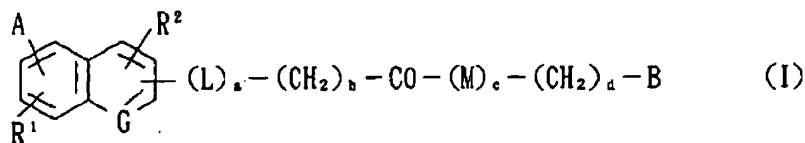
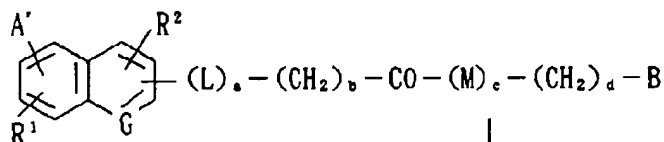
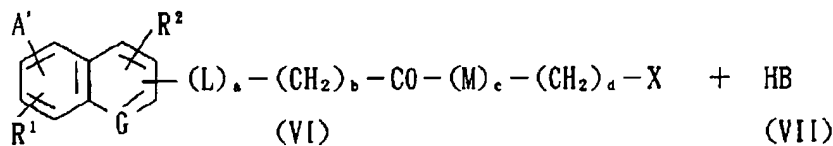
【0080】(式中、 $m=0$ 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 D 、 m および n は前記と同義)で表される基)の化合物を合成するのに有利である。合成は式(IV)で表される化合物と式(V)で表されるカルボン酸またはその反応性誘導体とを反応させる。上記の反応における仕込み量、反応溶媒、反応温度、反応※20

※時間等の反応条件は合成法1に準じる。また、 A' から A への変換等も合成法1に準じる。

【0081】合成法3

【0082】

【化27】



【0083】(式中、 X はハロゲンを示し、 A 、 A' 、 B 、 G 、 L 、 R^1 、 R^2 、 a 、 b 、 c および d は前記と同義)

【 $d \neq 0$ 、 B が式:

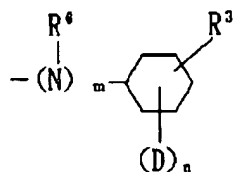
【0085】

【化28】

【0084】本合成法(3)は、式(I)において、

(12)

21



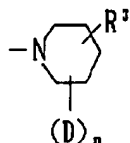
(4)

22

【0086】(式中、mは1、R³、R⁶、Dおよびnは前記と同義)

【0087】

【化29】



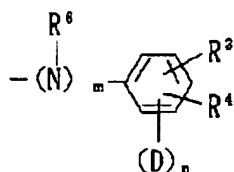
(5)

10

*【0088】(式中、各記号は前記と同義)

【0089】

【化30】

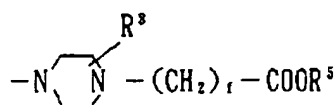


(6)

*

【0090】(式中、mは1、R³、R⁴、R⁶、Dおよびnは前記と同義)、または

※【0091】
※【化31】



(7)

【0092】(式中、各記号は前記と同義)で表される基]の化合物を合成するのに有利である。合成は式(VI)で表されるハロゲン化合物と式(VII)で表される化合物とを反応させる。両者の仕込み量は、通常等モルでよいが、必要に応じていずれかを他方の1.1~3倍用いる。

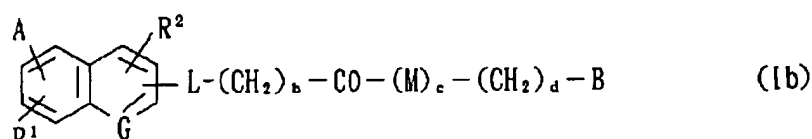
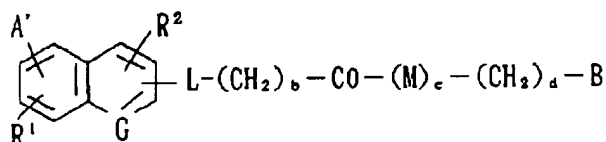
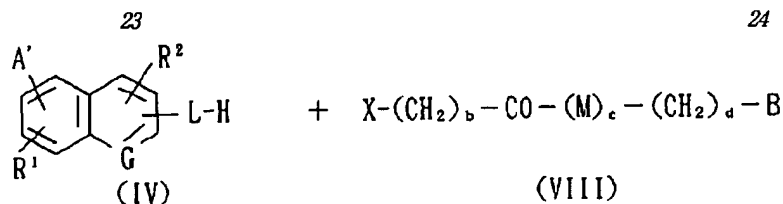
【0093】反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、酢酸エチル、ジメトキシエタン等を用

い、また、ハロゲン化水素の補足剤として、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、炭酸水素ナトリウム等を存在させるのが好ましい。反応温度は0~150℃、好ましくは常温~100℃で行なわれる。また反応時間は数時間~3日間、好ましくは一日以内で行なわれる。また、A'からAへの変換等は合成法1に準じる。

【0094】合成法4

【0095】

【化32】



【0096】(式中、Xはハロゲンを示し、残りの各記号は前記と同義)

本合成法(4)は、式(I)において(a≠0、b≠0)の化合物を合成するのに有利である。

【0097】合成は、式(VIII)で表されるハロゲン化合物と式(IV)で表される化合物とを反応させる。上記の反応における仕込み量、反応溶媒、反応温度、反応時間等の反応条件は合成法3に準じる。また、A'からAへの変換等は合成法1に準じる。

【0098】一般式(I)のLまたはMが-NR⁶-を表すとき、R⁶が表す低級アルキルまたはアルアルキルの窒素への導入は、原料の化合物(III)または化合物(IV)の段階で、またこれらを縮合させた生成物の段階で、これらは常法に従い行うことができる。たとえば縮合生成物中の-CONH-、-NHCO-を-CO-NR⁶-、-NR⁶-CO-に変換するときは、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムなどの塩基の存在下に、ハロゲン化低級アルキルまたはハロゲン化アルアルキルを反応させることで行える。

【0099】上記合成法1~4で合成される具体的な化合物を以下に示すが、これらに限定されるものではない。

【0100】合成法1で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

化合物(1) 2-アミノ-6-[[[4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(2) 2-アミノ-6-[[[4-メトキシカル

ボニルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(3) 2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)-6-[[[4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(4) 2-アミノ-6-[[[N-(4-カルボキシシクロヘキシル)-N-メチルアミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(5) 2-アミノ-6-[[[4-カルボキシピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(6) 2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-[[[4-メトキシカルボニルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(7) 2-アミノ-5-ベンゾイル-6-[[[4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(8) 2-アミノ-6-[[[4-カルボキシメチルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(9) 2-アミノ-6-[[[4-メトキシカルボニルメチルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(10) 2-アミノ-5-[[[4-カルボキシメチルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(11) 2-アミノ-6-[[[4-カルボキシメチルピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(12) 2-(N-ベンジルオキシカルボニルア

ミジノ) - 6 - [(4-メトキシカルボニルメチルピペラジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物 (13) 2-アミジノ-6- [(4-メトキシカルボニルメチルピペラジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物 (14) 2-アミジノ-6- [(4- (2-カルボキシエチル) シクロヘキシル) アミノカルボニル] ナフタレン

化合物 (15) 2-アミジノ-6- [(4- (2-エトキシカルボニルエチル) シクロヘキシル) アミノカルボニル] ナフタレン 10

化合物 (16) 2-アミジノ-6- [N- (4- (2-カルボキシエチル) シクロヘキシル) -N-メチルアミノカルボニル] ナフタレン

化合物 (17) 2-アミジノ-6- [(4-カルボキシメチルシクロヘキシル) アミノカルボニル] ナフタレン

化合物 (18) 2-アミジノ-6- [(4- (3-カルボキシプロピル) ピペリジノ) カルボニル] ナフタレン

化合物 (19) 2-アミジノ-6- [(4- (カルボキシメトキシ) ピペリジノ) カルボニル] ナフタレン 20

化合物 (20) 2-アミジノ-6- [4- (2-カルボキシエチル) アニリノカルボニル] ナフタレン

化合物 (21) 2-アミジノ-6- [4- (カルボキシメトキシ) アニリノカルボニル] ナフタレン

化合物 (22) 2-アミジノ-6- [4- (カルボキシメトキシ) -N-メチルアニリノカルボニル] ナフタレン

化合物 (23) 2-アミジノ-6- [3, 4-ビス (カルボキシメトキシ) アニリノカルボニル] ナフタレン

化合物 (24) 2-アミジノ-6- [3, 4-ビス (カルボキシメトキシ) -N-メチルアニリノカルボニル] ナフタレン 30

化合物 (25) 2-アミジノ-6- [3, 4-ビス (t-ブトキシカルボニルメトキシ) -N-メチルアニリノカルボニル] ナフタレン

化合物 (26) 2-アミジノ-6- [3, 4-ビス (t-ブトキシカルボニルメトキシ) アニリノカルボニル] ナフタレン

化合物 (27) 2-アミジノ-6- [4- (t-ブトキシカルボニルメトキシ) アニリノカルボニル] ナフタレン 40

化合物 (28) 2- (N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ) -6- [4- (カルボキシメトキシ) アニリノカルボニル] ナフタレン

化合物 (29) トランス-2-アミジノ-6- [(4-カルボキシメトキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] ナフタレン

化合物 (30) トランス-2-アミジノ-6- [(4-t-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] ナフタレン

化合物 (31) 2-アミジノ-6- [4- (2-カルボキシエチル) フェノキシカルボニル] ナフタレン

化合物 (32) 2-アミジノ-6- [4- (カルボキシメトキシ) フェノキシカルボニル] ナフタレン

化合物 (33) 2-アミジノ-6- [(4-カルボキシメトキシピペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレン

化合物 (34) 2-アミジノ-6- [(4-t-ブトキシカルボニルメトキシピペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレン

化合物 (35) 2- (N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ) -6- [(4- (カルボキシメトキシピペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレン

化合物 (36) 2-アミジノ-6- [(4-カルボキシメチルピペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレン

化合物 (37) 2-アミジノ-6- [(4-カルボキシメチルシクロヘキシル) アミノカルボニル] メチル] ナフタレン

化合物 (38) 2-アミジノ-6- [(4-t-ブトキシカルボニルメチルシクロヘキシル) アミノカルボニル] メチル] ナフタレン 20

化合物 (39) 2-アミジノ-6- [(4-カルボキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] メチル] ナフタレン

化合物 (40) 2-アミジノ-6- [(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル) アミノカルボニル] メチル] ナフタレン

化合物 (41) 2-アミジノ-6- [(4-カルボキシシクロヘキシルメチル) アミノカルボニル] メチル] ナフタレン 30

化合物 (42) 2-アミジノ-6- [2- [(4-カルボキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] エチル] ナフタレン

化合物 (43) 2-アミジノ-6- [2- [(4-カルボキシメチルピペリジノ) カルボニル] エチル] ナフタレン

化合物 (44) 2-アミジノ-6- [2- [(4-カルボキシピペリジノ) カルボニル] エチル] ナフタレン

化合物 (45) 2-アミジノ-6- [3- [(4-カルボキシピペリジノ) カルボニル] プロピル] ナフタレン

化合物 (46) 2-アミジノ-6- [2- [(4-カルボキシメチルピペラジノ) カルボニル] エチル] ナフタレン

化合物 (47) 2- [(4-カルボキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] メトキシ] -6-グアニジノナフタレン

化合物 (48) 2- [4- (カルボキシメトキシ) アニリノカルボニル] -6-グアニジノナフタレン

化合物 (49) 2- [3, 4-ビス (カルボキシメトキシ) アニリノカルボニル] -6-グアニジノナフタレン 50

27

化合物(50) 2-(2-アミノエチル)-6-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(51) 2-(2-アミノエチル)-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(52) 2-(2-アミノエチル)-6-[4-(4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(53) トランス-6-アミジノ-2-[4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]キノリン 10

化合物(54) トランス-6-アミジノ-2-[4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]キノリン

化合物(55) トランス-7-アミジノ-2-[4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]キノリン

化合物(56) トランス-7-アミジノ-2-[4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]ア 20
ミノカルボニル]キノリン

化合物(57) 6-アミジノ-2-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]キノリン

化合物(58) 7-アミジノ-2-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]キノリン

化合物(59) 6-アミジノ-2-[4-(2-カルボキシエチル)フェノキシカルボニル]キノリン

化合物(60) 6-アミジノ-2-[4-(2-カルボキシエチル)アニリノカルボニル]キノリン

化合物(61) 7-アミジノ-2-[4-(2-カルボキシエチル)アニリノカルボニル]キノリン 30

化合物(62) 6-アミジノ-2-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]キノリン

化合物(63) トランス-6-アミジノ-2-[4-(カルボキシメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

化合物(64) トランス-6-アミジノ-2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

化合物(65) トランス-7-アミジノ-2-[4-(カルボキシメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン 40

化合物(66) トランス-7-アミジノ-2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

【0101】合成法2で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

化合物(67) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(68) 2-アミジノ-6-[4-(メトキシカ 50

28

ルボニルメトキシ]ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(69) 2-アミジノ-6-[4-(tert-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(70) 2-アミジノ-6-[4-(ベンジルオキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(71) 2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(72) 2-アミジノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(73) 2-アミジノ-5-ブロム-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(74) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(75) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン

化合物(76) 2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナ 20
フタレン

化合物(77) 2-アミジノ-6-[4-(tert-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン

化合物(78) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレン

化合物(79) 2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレン

化合物(80) 2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(81) 2-アミジノ-6-[4-(tert-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(82) 2-アミジノ-6-[4-(ベンジルオキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(83) 2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(84) 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミジノ)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(85) 2-アミジノ-6-[4-(2-カルボキシエチル)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(86) 2-アミジノ-5-ブロム-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(87) 2-アミジノ-5-ベンゾイル-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(88) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシ

メトキシ) ベンゾイルアミノ] - 5-ヘキサノイルナフタレン

化合物(89) 2-アミジノ-6-[3, 4-ビス(カルボキシメトキシ) ベンゾイルアミノ] ナフタレン

化合物(90) 2-アミジノ-6-[3, 4-ビス(カルボキシメトキシ) ベンゾイル-N-メチルアミノ] ナフタレン

化合物(91) 2-アミジノ-6-[3, 4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ) ベンゾイル-N-メチルアミノ] ナフタレン

化合物(92) 2-アミジノ-6-[3, 4-ビス(メトキシカルボニルメトキシ) ベンゾイルアミノ] ナフタレン

化合物(93) 2-アミジノ-6-[3, 4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ) ベンゾイルアミノ] ナフタレン

化合物(94) 2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-[3, 4-ビス(カルボキシメトキシ) ベンゾイルアミノ] ナフタレン

化合物(95) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメチルアミノ) ベンゾイルアミノ] ナフタレン

化合物(96) 2-[4-(カルボキシメトキシ) ベンゾイルオキシ]-6-グアニジノナフタレン

化合物(97) 2-[4-(カルボキシメトキシ) ベンゾイルアミノ]-6-グアニジノナフタレン

化合物(98) 2-[3, 4-ビス(カルボキシメトキシ) ベンゾイルアミノ]-6-グアニジノナフタレン

化合物(99) 2-(2-アミノエチル)-6-[4-(カルボキシメトキシ) ベンゾイルアミノ] ナフタレン

化合物(100) 2-(2-アミノエチル)-6-[3, 4-ビス(カルボキシメトキシ) ベンゾイルアミノ] ナフタレン

化合物(101) 2-アミノメチル-6-[4-(カルボキシメトキシ) ベンゾイルオキシ] ナフタレン

化合物(102) 2-アミノメチル-6-[4-(カルボキシメトキシ) ベンゾイルアミノ] ナフタレン

化合物(103) 2-(2-アミノエチル)-6-[4-(カルボキシメトキシ) ベンゾイルオキシ] ナフタレ

ン

【0102】合成法3で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

化合物(104) 2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシクロヘキシル) アミノメチル] カルボニルアミノ] ナフタレン

化合物(105) 2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシメチルピペリジノメチル) カルボニルアミノ] ナフタレン

10 なおこれらの化合物は合成法2によっても得ることができる。

【0103】合成法4で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

化合物(106) 2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシクロヘキシル) アミノカルボニル] メチルアミノ] ナフタレン

化合物(107) 2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシメチルピペリジノ) カルボニル] メチルアミノ] ナフタレン

20 化合物(108) 2-アミジノ-6-[[(4-t-ブトキシカルボニルメチルピペリジノ) カルボニル] メチルアミノ] ナフタレン

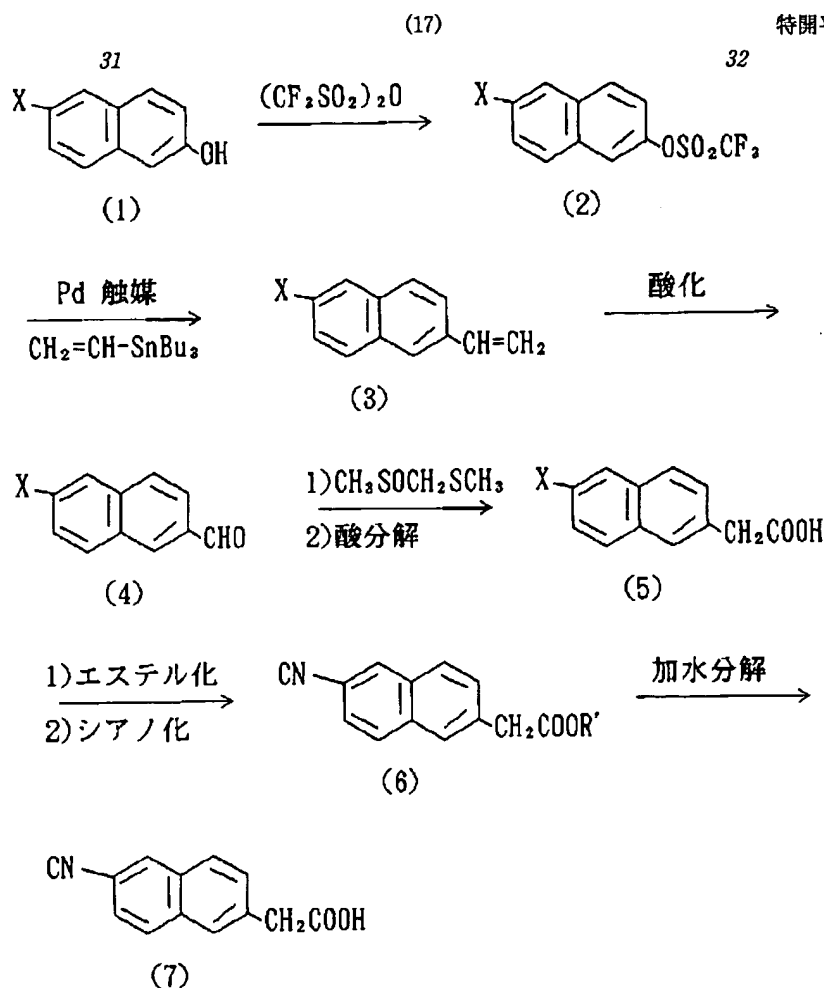
なおこれらの化合物は合成法1によっても得ることができる。

【0104】かくして合成される本発明の化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことにより任意の純度のものとして採取できる。また、当該化合物(I)の薬理学的に許容されうる塩も、公知の方法により合成できる。

30 【0105】本発明の化合物(I)を合成するための有用な原料化合物は、各種の方法によって合成することができる。一般式(I)におけるGが炭素(=CH-)を示すナフタレン系の原料化合物の代表例を下記の反応工程で示す。

【0106】

【化33】



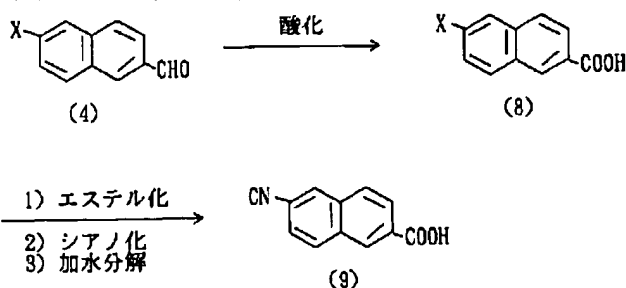
【0107】(式中、R' は低級アルキル基、Xはハロゲンを示す。)

【0108】化合物(1)から化合物(3)への変換は、Stilleらの方法(J. Am. Chem. Soc. 1987, Vol. 109, 5478)に従い、化合物(2)を経て行なうことができる。化合物(3)の化合物(4)への酸化には、通常、オゾノリシス(Russ. Chem. Rev. 1981, Vol. 50, 636)、Lemieux-Johnson 酸化(J. Org. Chem. 1956, Vol. 21, 478; J. Am. Chem. Soc. 1986, Vol. 108, 4149等)および過ヨウ素酸ナトリウムを共酸化剤に用いたルテニウム酸化(J. Org. Chem. 1986, Vol. 51, 3247; J. Org. Chem. 1987, Vol. 52, 2875)等が用いられる。化合物(4)をメチルメチルスルフィニルメチルス*

30 *ルフィドと縮合させた後、酸加水分解すること(Oguraら、Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, Vol. 52, 2013)により化合物(5)を得ることができる。化合物(5)を通常条件でエステル化し、得られたエステル体を1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、シアン化第一銅と、100~150℃で反応させることで化合物(6)へ誘導することができる。化合物(6)のエステルを通常条件で加水分解すると対応するカルボン酸(7)を得ることができる。

【0109】

【化34】

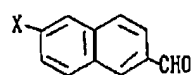


【0110】(式中、Xは前記と同義)

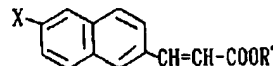
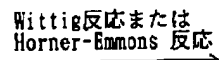
50 【0111】化合物(4)の化合物(8)への酸化に

33

は、基質がその酸化剤により分解されない限りいかなる酸化法でも用いることができる。好ましくは、Jones 酸化 (J. Chem. Soc. 1953, 2548 等)、過マンガン酸カリウムによる酸化 (Organic Syntheses Col. Vol. II, 19 43, 538 等) および亜塩素酸ナトリウムによる酸化 (Te *

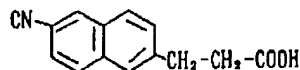


(4)



(10)

1) 水素添加
2) シアノ化
3) 加水分解



(11)

【0113】(式中、各記号は前記と同義)

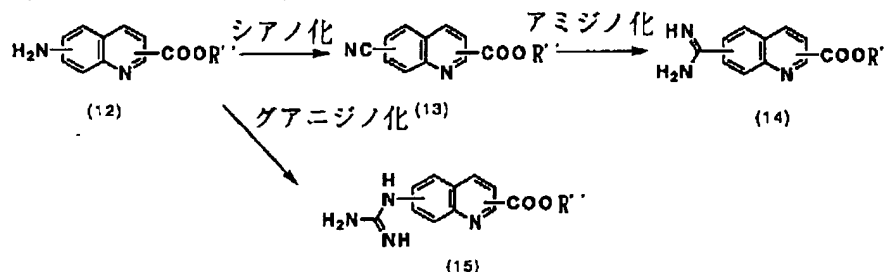
【0114】化合物(4)から化合物(10)への変換には、通常条件によるWittig反応 (Organic Reaction s Vol. 14, 270) またはHorner-Emmons 反応 (Organic Reactions Vol. 25, 73) により行なわれる。化合物(10)に通常条件で水素添加した後、先に述べた方法によるシアノ化およびエステル加水分解を経て、化合物(11)

※物(11)が合成される。

【0115】一般式(I)におけるGが窒素(=N-)を示すキノリン系の原料化合物の代表例を下記の反応工程で示す。

【0116】

【化36】



【0117】(式中、R'は水素または低級アルキル基を示す)

【0118】化合物(12)から化合物(13)へのシアノ化は先に述べたSandmeyer 反応である。化合物(13)から化合物(14)へのアミノ化、化合物(12)から化合物(15)へのグアニジノ化も先に述べたと同様の方法で行うことができる。

【0119】本発明の化合物(I)およびその薬理的に許容されうる塩は優れたGPIIb/IIIa拮抗作用を有する。

【0120】また、哺乳動物(例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ)に対して毒性が低く、さらに経口投与が可能で、血中寿命が長く、出血時間の延長等の副作用が少ない。

【0121】したがって、化合物(I)およびその薬理的に許容されうる塩は、糖蛋白GPIIb/IIIa拮抗剤であり、それらは、血小板の血栓の形成を防止し、そして疾患、例えば、血栓症、発作、心不全、炎症および動脈硬化症の制御または予防において使用することができる。具体的には疾患として、例えば、虚血性心疾患[狭心症(不安定、労作性)、心筋梗塞、PTCA

(経皮的経管的冠動脈拡張術)術後)、脳血管障害[THIA(一過性脳虚血発作)、脳梗塞(血栓、塞栓)、クモ膜下出血(血管攣縮)、心・血管外科[弁置換術、A-Cバイパス(冠動脈バイパス手術後グラフト閉塞予防)、血行再建術、動静脈シャント、末梢動脈閉塞(ASO(閉塞性動脈硬化症)、Burger病)、深部静脈血栓、動脈管依存性先天性心疾患)、呼吸器疾患[肺塞栓、気管支喘息、肺水腫、ARDS(成人呼吸窮迫症候群)、肺高血圧症)、腎疾患[ネフローゼ症候群、糸球体腎炎)、膠原病[SLE(全身性エリテマトーデス)、RA(慢性関節リウマチ)、PSS(全身性強皮症)(Raynaud 現象)]、人工臓器[人工心肺、人工透析)、その他[本態性血小板血症、TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)(HUS(溶血性尿毒症候群))、DIC(播種性血管内血液凝固症候群)、川崎病、糖尿病、臓器移植、動脈硬化、振動病、ショック、子宮収縮、消化性潰瘍、t-PA(組織プラスミノゲン活性化因子)の効果増強、子癇]等が挙げられる。

【0122】さらに、当該化合物(I)およびその薬理的に許容されうる塩は、腫瘍細胞の転移を阻害する。また、創傷の治療を促進する。また、骨の劣化を予防す

るので、オステオポロシスの処置において使用することができる。

【0123】本発明の化合物(I)およびその薬理的に許容されうる塩のGPIIb/IIIa拮抗作用は、例えば、血小板のADP(アデノシン-5'-ニリン酸)凝集抑制活性、血小板へのフィブリノーゲンの結合阻害活性を測定することにより明らかにされる。

【0124】本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容されうる塩を上記医薬品として用いる場合、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、希釈剤等の添加剤を適宜、製薬上必要な量で混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤、軟膏、クリーム等の態様で医薬組成物とし、経口、非経口的に投与することができる。上記製剤中には化合物(I)またはその薬理的に許容されうる塩を有効量配合する。

【0125】当該化合物(I)およびその薬理的に許容されうる塩の投与量は、投与ルート、患者の症状、体重あるいは年齢等によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができるが、通常、成人に経口投与する場合、0.01~1000mg/kg体重/日、好ましくは0.05~500mg/kg体重/日を、1日1~数回に分けて投与するのが好ましい。当該化合物

(I)において、Aで表される基はアミノ保護基をもつものまたはもたないもの、Bで表される基は遊離のカルボキシル基をもつものまたはそのエステル基をもつものであるが、上記基は、効力、効力の持続性、毒性、溶解性、安定性、吸収性等を考慮し、投与の形態、疾患の種類、治療の目的等に応じて、適宜選択され、いずれも有用な糖蛋白GPIIb/IIIa拮抗剤となる。

【0126】実験例1

ヒト血小板のADP凝集の抑制活性の測定

健康人より0.38%クエン酸ナトリウムの存在下で採取した血液より、遠心法により多血小板血漿を調製し、測定に使用した。多血小板血漿に試験薬剤を添加して2分後に一次凝集のみが観察される濃度のADP(アデノシン-5'-ニリン酸)を1~5μM添加して、薬剤によるADP凝集能の抑制を評価した。薬剤濃度を変化させてその抑制率を調べ、凝集を50%抑制する薬剤濃度(IC₅₀値)を算出して、それを薬剤の活性とした。結果を表1に示す。

【0127】

【表1】

化合物番号	血小板凝集抑制IC ₅₀ (μM)
1	0.18
8	1.80
14	0.13
21	0.055
23	0.085
29	0.050
33	0.56
67	0.080
68	0.50
74	0.054
75	0.10
76	0.55
78	0.80

【0128】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、¹H-NMRの測定は、特に記載のない限り200MHzで行った。

【0129】実施例1

6-ブロモ-2-ナフトアルデヒド

6-ブロモ-2-ナフトール20.1g(90.2mmol)をピリジン46mlに溶解し、この溶液に氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸を17.0ml(0.101mol)滴下した。この混合液を氷冷下、5分間攪拌したのち、徐々に室温にもどし、15時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ込み、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を3N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=95:5)により精製し、トリフルオロメタンスルホン酸6-ブロモ-2-ナフチルを淡黄色油状として29.0g(収率91%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{1H}: 8.06(d, J=1.5Hz, 1H), 7.83(d, J=9.1Hz, 1H), 7.75(d, J=7.0Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.40(d, J=9.0, 2.5Hz, 1H),

IR(neat): 3050, 1585, 1495, 1415, 1350, 1200 cm⁻¹

MS(EI): 356(M⁺, ⁸¹Br), 354(M⁺, ⁷⁹Br), 21, 223

50 【0130】トリフルオロメタンスルホン酸6-ブロモ

37

2-ナフチル3.42g (9.62mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド43mlに溶解し、この溶液にビニルトリブチル錫2.91ml (9.96mmol)、塩化リチウム1.26g (29.7mmol)、ビストリフェニルフォスフィンパラジウムクロリド315mg (0.449mmol)および微量の2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノールを加え、70~72℃で3時間攪拌した。反応液を室温にもどし、水中に注ぎ、n-ヘキサンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。残渣をジエチルエーテル50mlおよび飽和フッ化カリウム水溶液50mlとともに室温で17時間攪拌した。沈殿物をセライト濾去、濾紙上の沈殿物をジエチルエーテルで洗浄した。ジエチルエーテル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:クロロホルム=9:1)により精製し、2-ブロモ-6-ビニルナフタレンを無色固体として1.74g (73%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 7.97 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.80-7.60 (m, 4H), 7.53 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 6.86 (dd, J=17.6, 10.9Hz, 1H), 5.88 (dd, J=17.6, 0.5Hz, 1H), 5.37 (dd, J=10.9, 0.5Hz, 1H)

IR (KBr): 1620, 1570, 1415, 1330, 1200, 1125, 1060, 990, 885 cm⁻¹

MS (EI): 234 (M⁺, ⁸¹Br), 232 (M⁺, ⁷⁹Br), 153, 151

【0131】2-ブロモ-6-ビニルナフタレン18.0g (77.2mmol)をジオキサン(740ml)に溶解し、この溶液に四酸化オスミウムのジオキサン-水(1:1)溶液(2mg/ml)98mlを加えた。次いで過よ素酸ナトリウム、34.7g (0.162mol)を水245mlに溶解した溶液を室温下、7分間で滴下した。反応液を室温で16時間攪拌したのち、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、6-ブロモ-2-ナフトアルデヒドを淡黄色固体として10.9g (60%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 10.15 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H)

IR (KBr): 1700, 1630, 1465, 1335, 1260, 1060, 1030 cm⁻¹

MS (EI): 236 (M⁺, ⁸¹Br), 234 (M⁺, ⁷⁹Br), 207, 205

【0132】実施例2

6-シアノ-2-ナフチル酢酸

38

6-ブロモ-2-ナフトアルデヒド6.00g (25.5mmol)をテトラヒドロフラン60mlに溶解し、この溶液にメチルメチルスルフィニルメチルスルフィド3.15ml (30.2mmol)、およびトリトンB(40重量%メタノール溶液)3.60mlを加え、12時間加熱還流した。反応液に塩化メチレンを加え、0.5M硫酸および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)により精製し、2-ブロモ-6-(2-メチルスルフィニル-2-メチルチオエチル)ナフタレンを黄色固体として4.54g (52%)得た。

【0133】得られた固体を1,2-ジメトキシエタン160mlに溶解し、この溶液に濃塩酸80mlを加え、80℃で4.5時間攪拌した。反応液を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、飽和重曹水で抽出し、抽出水層を濃塩酸で酸性(pH2~3)としたのち、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去して、6-ブロモ-2-ナフチル酢酸を無色固体として3.03g (86%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ_{TMS} : 12.42 (bs, 1H), 8.17 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.95-7.75 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 3.75 (s, 2H)

IR (KBr): 3400, 1705, 1595, 1430, 1330, 1240 cm⁻¹

MS (EI): 266 (M⁺, ⁸¹Br), 264 (M⁺, ⁷⁹Br), 221, 219

【0134】6-ブロモ-2-ナフチル酢酸2.63g (9.92mmol)をメタノール100mlに溶解し、この溶液に濃硫酸0.9mlを加え、15時間加熱還流した。反応液を約10mlまで減圧下で濃縮し、水100mlを加えた。得られた混合物に重曹を加えアルカリ性としたのち、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、6-ブロモ-2-ナフチル酢酸メチルを無色固体として2.58g (93%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 7.98 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

IR (KBr): 1725, 1580, 1490, 1430, 1315, 1255, 1140 cm⁻¹

MS (EI): 280 (M⁺, ⁸¹Br), 278 (M⁺, ⁷⁹Br),

221, 219, 139

【0135】6-ブromo-2-ナフチル酢酸メチル 2. 47 g (8.85 mmol) およびシアン化第一銅 (1.11 g, 12.4 mmol) を 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 8.5 ml に溶解し、150℃で5時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、この抽出液と先の酢酸エチル層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) により精製し、6-シアノ-2-ナフチル酢酸メチルを無色固体として 1.77 g (89%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

IR (KBr): 2200, 1730, 1430, 1330, 1200, 1160 cm^{-1}

MS (EI): 225 (M^+), 166, 140

【0136】6-シアノ-2-ナフチル酢酸メチル 1. 47 g (6.53 mmol) をジオキサン 15 ml に溶解し、この溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 30 ml を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1N 塩酸により酸性 (pH 3~4) とし、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去し、6-シアノ-2-ナフチル酢酸を無色固体として 1.30 g (94%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 3.80 (s, 2H)

IR (KBr): 2900, 2200, 1690, 1630, 1420, 1335, 1235 cm^{-1}

MS (EI): 211 (M^+), 166

【0137】実施例3

2-アミジノ-6-[[(4-tert-ブトキシカルボニルメトキシビペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレン
[化合物 (34)]

6-シアノ-2-ナフチル酢酸 354 mg (1.68 mmol)、2-クロロ-4,6-ジメトキシー-1,3,5-トリアジン 302 mg (1.72 mmol) および塩化メチレン 9 ml の混合液に氷冷下、N-メチルモルホリン 0.19 ml (1.7 mmol) を加えそのまま 3 時間攪拌した。この反応混合液に、4-ビペリジニルオキシ酢酸tert-ブチル 363 mg (1.69 mmol) および N-メチルモルホリン 0.19 ml (1.7 mmol) を塩化メチレン 6.5 ml に溶解した溶液を、0~4℃で4分間かけて滴下し、そのあと、室温で18時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、0.2N 塩酸、5% 重曹水および飽和食塩水

で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) により精製し、2-シアノ-6-[[(4-tert-ブトキシカルボニルメトキシビペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレンを無色固体として 480 mg (70%) 得た。

【0138】 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{TMS} : 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 3.96 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.72 (ddd, J=12.9, 8.3, 4.4Hz, 1H), 3.59 (ddd, J=10.9, 7.3, 3.6Hz, 1H), 3.46 (ddd, J=12.9, 8.2, 4.2Hz, 1H), 3.32 (ddd, J=13.1, 8.4, 4.1Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

IR (KBr): 2900, 2225, 1735, 1625, 1440, 1365, 1235, 1160, 1125 cm^{-1}

MS (EI): 408 (M^+), 352, 277

【0139】2-シアノ-6-[[(4-tert-ブトキシカルボニルメトキシビペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレン 517 mg (1.27 mmol) をピリジン 12 ml に溶解し、この溶液にトリエチルアミン 1.2 ml を加え、次いで室温下、10分間硫化水素ガスを吹き込んだのち、24時間放置した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、2N 硫酸水素カリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去し、2-[[(4-tert-ブトキシカルボニルメトキシビペリジノ) カルボニル] メチル] -6-チオカルバモイルナフタレン (チオカルバモイル体) を黄色固体として 576 mg 得た。このチオカルバモイル体 558 mg をアセトン 16 ml に溶解し、これにヨードメタン 1.2 ml (19 mmol) を加え、35分間加熱還流したのち、反応液から低沸点物を減圧下に留去し、2-[[(4-tert-ブトキシカルボニルメトキシビペリジノ) カルボニル] メチル] -6-イミノメチルチオメチルナフタレン (チオイミダート体) を黄色固体として 725 mg 得た。得られたチオイミダート体 712 mg にメタノール 11 ml および酢酸アンモニウム 142 mg (1.84 mmol) を加え、3.5時間加熱還流した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=92:8~80:20) により精製し、対応するアミジノ体である化合物 (34) をよう化水素酸塩で微黄色固体として 586 mg (85%) 得た。

【0140】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 9.37 (bs, 4H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.97 (s, 2

H), 3.95 (d, J=2.3Hz, 2H), 3.90 - 3.65 (m, 2H), 3.60 - 3.00 (m, 3H), 1.74 (br, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (br, 2H)

【0141】実施例4

2-アミノ-6-[[(4-カルボキシメトキシピペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレン [化合物 (33)]

化合物 (34) 562mg (1.02mmol) を塩化メチレン40mlに溶解し、この溶液にトリフルオロ酢酸11.5ml (0.149mol) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をRP-18カラムクロマトグラフィー (メタノール: 水=90:10) により精製し、化合物 (33) をトリフルオロ酢酸塩で黄色固体として523mg (定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ_{TMS} : 9.42 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (d, J=11.3Hz, 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6) δ_{TMS} : 171.8, 168.2, 165.8, 158.5 (q, J=33Hz, Fとカップリング), 137.3, 135.0, 130.3, 129.4, 129.1, 128.8, 128.2, 127.2, 125.0, 123.7, 74.2, 64.8, 42.8, 39.7, 38.7, 31.1, 30.4

IR (KBr): 3250, 3050, 1660, 1510, 1430, 1180, 1125 cm^{-1}

【0143】実施例5

4-アミノシクロヘキサノール酢酸 t-ブチル

4-アミノシクロヘキサノール25.0g (217mmol) をテトラヒドロフラン100mlに溶解し、この溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH約10を維持しながら、塩化ベンジルオキシカルボニル40.3ml (282mmol) を氷冷下に45分間で滴下し、このあと室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え有機層を取り、これを飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をエタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサノールを無色結晶として32.7g (61%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 7.33 (m, 5H), 7.15 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.00 - 1.60 (m, 4H), 1.40 - 1.00 (m, 4H)

IR (KBr): 3600 - 3100, 2900, 1680, 1520 cm^{-1}

【0144】オキサリルクロリド12.0ml (132mmol)

ol) を塩化メチレン300mlに溶解し、この溶液に、塩化メチレン60mlにジメチルスルホキシド20.5ml (265mmol) を溶解した溶液を-60℃で加え、15分間攪拌した。次に、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサノール30.0g (120mmol) に塩化メチレン100mlおよびジメチルスルホキシド60mlを加えて得た混合液を同温度で滴下し15分間攪拌し、さらにトリエチルアミン84.2ml (602mmol) を加えたのち、室温にもどし3時間攪拌した。反応液に水400mlを加え有機層を取り、さらに塩化メチレン500mlで抽出し、抽出液を先の有機層と合わせて飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサノールを無色結晶として21.8g (73%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 7.30 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 5.20 - 4.95 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 4H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H)

IR (KBr): 3600 - 3100, 2900, 1710, 1680, 1520 cm^{-1}

【0145】水素化ナトリウム (60%) 1.96g (49.0mmol) をテトラヒドロフラン100mlに懸濁させ、これに、ジエチルホスホノ酢酸 t-ブチル11.8g (44.5mmol) をテトラヒドロフラン100mlに溶解した溶液を氷冷下30分間で滴下した。このあと反応液を室温にもどし30分間攪拌した。次に反応液を再び氷冷し、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサノール10.0g (40.5mmol) をテトラヒドロフラン100mlに溶解した溶液を10分間で滴下し、そのあと室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1~5:1) により精製し、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサノール酢酸 t-ブチルを無色固体として16.0g (定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 7.50 - 7.30 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.40 - 1.30 (m, 8H), 1.47 (s, 9H)

IR (KBr): 3300, 2900, 1710, 1680, 1640, 1540 cm^{-1}

【0146】4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサノール酢酸 t-ブチル8.0g (23mmol) をメタノール300mlに溶解し、この溶液に10%パラジウム炭素800mgを加え、水素雰囲気下、室温

で20時間攪拌した。反応液を濾過したのち、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた固体をクロロホルムとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、4-アミノシクロヘキシル酢酸t-ブチルのトランス体を無色結晶として1.68g(35%)得た。また母液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=1:1)により精製し、シス体を淡褐色油状として2.85g(58%)得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) トランス体
δ_{1H}: 3.10(m, 1H), 2.18(d, J=11.0Hz, 2H), 2.10(d, J=7.0Hz, 2H), 1.87(d, 2H), 1.75(m, 1H), 1.58(dq, J=12.5, 3.4Hz, 2H), 1.43(s, 9H), 1.05(dq, J=12.5, 2.1Hz, 2H)

IR(KBr): 3400, 3000, 1720, 1600, 1370 cm⁻¹

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) シス体
δ_{1H}: 2.96(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.18(d, J=7.4Hz, 2H), 2.08(d, J=7.0Hz, 2H), 1.93(m, 1H), 1.90(d, J=12.0Hz, 2H), 1.75(d, J=13.0Hz, 2H), 1.44(s, 9H), 1.11(dq, J=14.0, 3.0Hz, 2H), 1.02(dq, J=12.0, 2.3Hz, 2H)

IR(neat): 2900, 1720, 1450, 1370 cm⁻¹

【0147】実施例6

2-アミノ-6-[[[4-t-ブトキシカルボニルメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン〔化合物(38)〕

6-シアノ-2-ナフチル酢酸241mg(1.14mmol)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン205mg(1.17mmol)および塩化メチレン6mlの混合液に氷冷下、N-メチルモルホリン0.13ml(1.2mmol)を加えそのまま3時間攪拌した。この反応混合液に、トランス-4-アミノシクロヘキシル酢酸t-ブチル243mg(1.14mmol)およびN-メチルモルホリン0.13ml(1.2mmol)を塩化メチレン4.5mlに溶解した溶液を0~4℃で滴下し、そのあと室温で18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、0.2N塩酸、飽和食塩水、5%重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=4:1)により精製し、2-シアノ-6-[[[4-t-ブトキシカルボニルメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン(トランス:シス=78:22)を無色固体として358mg(77%)得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) トランス体
δ_{1H}: 8.21(s, 1H), 7.90-7.84(2H), 7.77(s, 1H), 7.61(dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.52(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 5.29(d, J=7.5Hz, 1H), 4.05(s, 1H), 3.72(s, 2H), 2.08(d, J=7.0Hz, 2H), 1.95(m, 2H), 1.

74(m, 2H), 1.7-1.6(1H), 1.42(s, 9H), 1.15-0.95(m, 4H)

MS(EI): 406(M⁺), 350

【0148】2-[[[4-t-ブトキシカルボニルメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]-6-シアノナフタレンから化合物(38)への変換は、実施例3と同様の方法で行なった。すなわち、原料の6-シアノ体327mg(0.805mmol)、トリエチルアミン0.8mlおよびピリジン8mlの混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。このチオカルバモイル体をアセトン10ml中でヨードメタン0.75ml(1.2mmol)と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。このチオイミダート体をメタノール6.5ml中で酢酸アンモニウム87mg(1.1mmol)と反応させ、対応するアミノ体である化合物(38)(トランス:シス=75:25)をよう化水素酸塩で淡黄色固体として355mg(85%)得た。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) トランス体
δ_{1H}: 9.30(bs, 4H), 8.44(s, 1H), 8.09(d, J=8.7Hz, 1H), 8.02(d, J=8.6Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.80(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 3.61(s, 2H), 3.46(m), 2.07(d, J=7.0Hz, 2H), 1.85-1.75(2H), 1.73-1.63(2H), 1.59(m, 1H), 1.39(s, 9H), 1.25-1.12(m, 2H), 1.05-0.95(m, 2H)

【0149】実施例7

2-アミノ-6-[[[4-カルボキシメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン〔化合物(37)〕

化合物(38)のよう化水素酸塩334mg(0.606mmol)を塩化メチレン24mlに溶解し、この溶液にトリフルオロ酢酸6.8ml(88mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をRP-18カラムクロマトグラフィー(メタノール:水=70:30)により精製し、化合物(37)(トランス:シス=73:27)をトリフルオロ酢酸塩で褐色固体として291mg(定量的)得た。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) トランス体
δ_{1H}: 9.43(s, 2H), 9.32(s, 2H), 8.46(s, 1H), 8.09(d, J=8.7Hz, 1H), 8.02(d, J=8.5Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.81(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.59(d, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 3.62(s, 2H), 3.48(m), 2.09(d, J=7.0Hz, 2H), 1.85-1.75(2H), 1.75-1.65(2H), 1.60(m, 1H), 1.27-1.12(m, 2H), 1.08-0.95(m, 2H)

【0150】実施例8

6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸

6-シアノ-2-ナフトール2.17g(12.8mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、この溶液にプロモ酢酸メチル1.45ml(15.3mmol)

l) および炭酸カリウム 2.66 g (19.2 mmol) を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を室温にもどし、これを水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去し、6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸メチルを無色固体として2.88 g (93%) 得た。

【0151】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 8.15 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)

【0152】6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸メチル 2.81 g (11.7 mmol) をエタノール 50 ml に溶解し、この溶液に氷冷下 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 14 ml を加え、このあと室温にもどして1時間攪拌した。この反応液に 1 N 塩酸を加えて酸性 (pH 2~3) とし、析出した固体を濾取し、6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸を無色固体として2.49 g (94%) 得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.43 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.29 (s, 2H)

IR (KBr): 3400, 2210, 1615, 1260, 1225 cm⁻¹
mp >300 °C

【0153】実施例9

4-ピペリジル酢酸メチル

4-ピペリドン塩酸塩 50.6 g (373 mmol) にテトラヒドロフラン 200 ml を加え、次いで水酸化ナトリウム 14.9 g (373 mmol) を水 100 ml に溶解した溶液を加えた。この溶液に、塩化ベンジルオキシカルボニル 54 ml (378 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解した溶液、および水酸化ナトリウム 14.9 g (373 mmol) を水 100 ml に溶解した溶液を氷冷下に同時に30分間かけて滴下し、そのあと室温で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去して、N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドンを淡黄色油状として77.4 g (89%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 7.38 - 7.36 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.78 (t, J=6.2Hz, 4H), 2.44 (t, J=6.1Hz, 4H)

【0154】N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン 4.52 g (19.4 mmol) およびジメチルホスホノ酢酸メチル 3.2 ml (20 mmol) をベンゼン 50 ml に溶解し、この溶液にナトリウム 1.24 g (53.9 mmol) をメタノール 13 ml に溶解したナトリウムメトキシド溶液を氷冷下に加え、そのあと室温で3.5時間攪拌した。この反応液を減圧下に濃縮し、残液を酢酸エチ

ルで抽出し、抽出液は飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1~2:1) により精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジル酢酸メチルを淡黄色油状として3.64 g (65%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 7.38 - 7.33 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (dd, J=11.0, 4.8Hz, 4H), 2.96 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.30 (t, J=5.5Hz, 2H)

【0155】N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジル酢酸メチル 1.54 g (5.32 mmol) をメタノール 100 ml に溶解し、この溶液に 10% パラジウム炭素 1.32 g を加え、水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。反応液を濾過したのち、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、4-ピペリジル酢酸メチルをペースト状として730 mg (87%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 3.58 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.14 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.53 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.02 (ddd, J=24.0, 12.0, 4.0Hz, 2H)

【0156】実施例10

2-アミジノ-6-[[(4-メトキシカルボニルメチルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン [化合物 (9)]

6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸 834 mg (3.67 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、この溶液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 704 mg (3.67 mmol) および4-ピペリジル酢酸メチル 577 mg (3.67 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:5~1:9) により精製し、2-シアノ-6-[[(4-メトキシカルボニルメチルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレンを無色固体として448 mg (33%) 得た。

【0157】¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_{TMS}: 8.15 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.30 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13 (td, J=12.7, 1.7Hz, 1H), 2.67 (td, 1H, J=12.7, 2.4Hz, 1H), 2.24 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.30 - 1.11 (m, 2H)

【0158】2-シアノ-6-[[(4-メトキシカル

47

ボニルメチルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレンから化合物(9)への変換は、実施例3と同様の方法で行なった。すなわち、原料の2-シアノ体4.48 mg (1.22 mmol)、トリエチルアミン2 mlおよびピリジン1.4 mlの混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。このチオカルバモイル体をアセトン10 ml中でヨードメタン1.0 ml (1.6 mmol)と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。このチオイミダート体をメタノール5 ml中で酢酸アンモニウム500 mg (6.49 mmol)と反応させ、対応するアミノ体である化合物(9)を酢酸塩で褐色固体として12.8 mg (21%) 得た。なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液は塩化メチレン:メタノール=9:1~7:3を用いた。

【0159】¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ_{1H}: 10.26 - 8.90 (br, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.30 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.67 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 1H)

【0160】実施例11

2-アミノ-6-[[(4-カルボキシメチルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン [化合物(8)]

化合物(9)の酢酸塩8.6 mg (0.17 mmol)にエタノール5 mlおよび1 N水酸化ナトリウム水溶液0.87 ml (0.87 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。この反応液にトシル酸一水和物を加えて中和し、析出した固体を水とエタノールの混合溶媒から再結晶し、化合物(8)をトシル酸塩で黄色結晶として2.9 mg (3.8%) 得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ_{1H}: 12.09 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.09 (t, J=12.0 Hz, 1H), 2.64 (t, J=13.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 1.5H), 2.18 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 1H)

【0161】実施例12

2-アミノ-6-[[(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル) アミノカルボニル] メトキシ] ナフタレン [化合物(2)]

48

約-15℃に冷却したメタノール10 mlに塩化チオニル2.6 ml (3.6 mmol)を滴下し、次いで4-アミノシクロヘキサンカルボン酸1.37 g (9.57 mmol)を徐々に加え、そのあと室温にもどし3日間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、4-アミノシクロヘキシルカルボン酸メチルを塩酸塩で無色固体として1.69 g (91%) 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 8.30 - 8.00 (b s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.10 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 0.6H), 2.25 (m, 0.4H), 2.12 - 1.35 (m, 8H)

【0162】6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸60.3 mg (2.65 mmol)を塩化メチレン10 mlに溶解し、この溶液に2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン49.0 mg (2.65 mmol)およびN-メチルモルホリン0.31 ml (2.7 mmol)を氷冷下に加え、そのまま3時間攪拌した。この反応液に、4-アミノシクロヘキシルカルボン酸メチル塩酸塩51.3 mg (2.7 mmol)およびN-メチルモルホリン0.31 ml (2.7 mmol)を塩化メチレン10 mlに溶解した溶液を氷冷下に加え、このあと室温にもどし、これを20時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮したのち、酢酸エチルで希釈し、0.2 N塩酸、飽和食塩水および水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、2-シアノ-6-[[(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル) アミノカルボニル] メトキシ] ナフタレンを無色固体として6.87 mg (7.1%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{1H}: 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.62 - 6.30 (dx2, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.13 - 3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.60 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.10 (m, 8H)

【0163】2-シアノ-6-[[(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル) アミノカルボニル] メトキシ] ナフタレンから化合物(2)への変換は、実施例3と同様に行なった。すなわち、原料の2-シアノ体6.83 mg (1.86 mmol)をトリエチルアミン2 mlおよびピリジン20 mlの混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。このチオカルバモイル体をアセトン15 ml中でヨードメタン1.5 ml (2.4 mmol)と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。このチオイミダート体をメタノール10 ml中で酢酸アンモニウム10.8 mg (1.40 mmol)と反応させ、対応するアミノ体である化合物(2)をよう化水素酸塩で黄色固体として2.19 mg (2.3%) 得た。なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液は塩化メチレン:メタノール

ル=19:1~9:1を用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ_{TMS} : 9.10 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 4.66, 4.64 (each s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.95-1.25 (m, 8H)

【0164】実施例13

2-アミノ-6-[[(4-カルボキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] メトキシ] ナフタレン [化合物 (1)]

化合物 (2) 218mg (0.426mmol) にエタノール 10ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液 5ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。この反応液に 1N 塩酸を加えて酸性 (pH 2~3) とし、減圧下にエタノールを留去した。ここで析出した結晶を濾取し、少量の水で洗浄して、化合物 (1) を塩酸塩で無色固体として 67mg (39%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ_{TMS} : 12.10 (bs, 1H), 9.42 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.33 (m, 4H)

【0165】実施例14

6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸

6-ブロモ-2-ナフトアルデヒド 2.00g (8.51mmol) に 2-メチル-2-ブテン 9.0ml (85mmol) および t-ブタノール 50ml を加えた。この混合溶液に、亜塩素酸ナトリウム (85%) 1.16g (10.9mmol) およびリン酸二水素ナトリウム二水和物 1.08g (6.92mmol) を水 8.6ml に溶解した溶液を室温で滴下し、そのあと 1 日攪拌した。反応液に 6N 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性としたのち、水 120ml を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性 (pH 1~2) とし、析出した固体を濾取し、6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸を無色固体として 1.48g (69%) 得た。

【0166】6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸 1.00g (3.98mmol) にジエチルエーテルを 15ml 加え、この混合液にベンジルアルコール 908mg (8.40mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン 49mg (0.40mmol) を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド 908mg (4.40mmol) を加え、室温で 42 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジルを無色結晶として 620mg (45%) 得た。

【0167】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 8.61 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 8.06 (s, 1H),

7.83 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 7.6-7.2 (m, 5H), 5.44 (s, 2H)

【0168】6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジル 600mg (1.76mmol) に 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 1.8ml を加え、次いでシアン化第一銅 220mg (2.46mmol) を加え、150℃で 8 時間攪拌した。反応液を室温にもどし、これを酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。この抽出液と先の酢酸エチル層とを合わせて飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) により精製し、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジルを無色固体として 210mg (42%) 得た。

【0169】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.6-7.2 (m, 5H), 5.46 (s, 2H)

【0170】6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジル 210mg (0.73mmol) をテトラヒドロフラン 2ml に溶解し、この溶液に 10% パラジウム炭素 21mg を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。この反応液に 0.5N 水酸化リチウム水溶液 1.5ml を加え、析出物を溶解させたのち濾過し、濾紙上のパラジウム炭素を 0.5N 水酸化リチウム水溶液で洗浄し、濾液と洗浄液を合わせ、これを減圧下に濃縮したのち、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性 (pH 1~2) とし、析出した固体を濾取し、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸を無色粉末として 100mg (69%) 得た。

【0171】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.6Hz, 1H)

【0172】実施例15

4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチル

4-ニトロフェノール 13.9g (100mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 20ml に溶解し、この溶液に プロモ酢酸 t-ブチル 29.3g (150mmol) および 炭酸カリウム 27.6g (200mmol) を加え、70℃で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 100ml で希釈し、これを水で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。この抽出液と先の有機層を合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) により精製し、さらに酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から

再結晶し、4-ニトロフェノキシ酢酸 t-ブチルを淡黄色結晶として21.8g (86%) 得た。

【0173】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{ms}: 21 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.1Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

IR (KBr): 1740, 1590, 1500, 1330, 1240, 1160 cm⁻¹

【0174】4-ニトロフェノキシ酢酸 t-ブチル 9.3g (76.0mmol) をエタノール100mlに溶解し、この溶液に10%パラジウム炭素1.0gを加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチルを淡褐色油状として16.8g (99%) 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{ms}: 6.62 (d, J=6.6Hz, 2H), 6.49 (d, J=6.6Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)

IR (neat): 3350, 2950, 1740, 1510, 1220, 1150 cm⁻¹

【0175】実施例16

2-アミノ-6-[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン〔化合物(27)〕

6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸95mg (0.48mmol) に塩化メチレン2mlおよび2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン86mg (0.49mmol) を加え、次いで氷冷下にN-メチルモルホリン0.054ml (0.49mmol) を加えてそのまま3時間攪拌した。この反応液に、4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチル112mg (0.50mmol) を塩化メチレン1mlに溶解した溶液を氷冷下に加え、そのあと室温にもどし、11時間攪拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去したのち酢酸エチルで希釈し、0.2N塩酸で洗浄した。水層は酢酸エチルで抽出し、抽出液を先の酢酸エチル層と合わせて水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルとn-ヘキサン混合溶媒から再結晶し、2-シアノ-6-[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレンを無色結晶として121mg (63%) 得た。

【0176】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{ms}: 10.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)

【0177】2-[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]-6-シアノナフタレンから化合物(27)への変換は、実施例3と同様の方法で

行なった。すなわち、原料の6-シアノ体90mg (0.22mmol) をピリジン2mlおよびトリエチルアミン0.2mlの混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を黄色粉末として63mg得た。このチオカルバモイル体をアセトン2.5ml中ヨードメタン0.18ml (2.9mmol) と反応させ、対応するチオイミダート体を黄色固体として97mg得た。このチオイミダート体をメタノール2ml中酢酸アンモニウム18mg (0.23mmol) と反応させ、対応するアミノ体である化合物(27)をよう化水素酸塩で無色固体として50mg (65%) 得た。なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液はクロロホルム:メタノール=5:1を用いた。

【0178】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{ms}: 10.42 (s, 1H), 9.6-9.1 (br), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.1Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

【0179】実施例17

2-アミノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン〔化合物(21)〕

化合物(27)36mg (0.66mmol) にトリフルオロ酢酸0.5mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液にジエチルエーテル2mlを加え、析出した固体を濾取して、化合物(21)をよう化水素酸塩で褐色固体として25mg (63%) 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{ms}: 13.4-12.6 (br), 10.45 (s, 1H), 9.49 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.68 (s, 2H)

【0180】実施例18

2-アミノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン〔化合物(68)〕

p-ヒドロキシ安息香酸ベンジル20.0g (87.6mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド200mlに溶解し、この溶液にプロモ酢酸メチル9.1ml (96mmol) および炭酸カリウム18.2g (132mmol) を加え、60℃で20時間攪拌した。反応液を室温にもどし、これを水中に注ぎ、析出した固体を濾取して、p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジルを無色固体として23.7g (90%) 得た。

【0181】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{ms}: 8.03 (d, 2H), 7.41-7.35 (m, 5H), 6.82 (d, 2H, J=8.9Hz), 5.33 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)

mp 59-61℃

【0182】p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジル23.6g (78.6mmol) をメタノール400

53

mlに溶解し、この溶液に10%パラジウム炭素を2.4 g 加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応液を濾過したのち、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた固体をメタノールから再結晶し、p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸を無色結晶として14.9 g (90%) 得た。

【0183】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 7.89 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

I R (KBr): 2900, 1740, 1670, 1300 - 1250 cm⁻¹

mp 170 - 173 °C

【0184】p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸 75 mg (0.36 mmol) をピリジン3 ml に溶解し、この溶液にジイソプロピルカルボジイミド 0.07 ml (0.5 mmol) および6-アミノ-2-ナフトールメタンスルホン酸塩 101 mg (0.36 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶し、化合物 (68) をメタンスルホン酸塩で淡黄色結晶として6.4 mg (38%) 得た。

【0185】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.48 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.9, 0.8Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.9, 0.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ_{TMS}: 168.7, 165.6, 164.1, 162.2, 150.6, 135.6, 132.1, 130.8, 129.7, 129.4, 128.4, 125.5, 124.5, 123.5, 121.4, 119.0, 115.0, 64.7, 52.0, 39.8

I R (KBr): 3350, 3150, 1765, 1720, 1685, 1210, 1170 cm⁻¹

MS (SIMS): 379 (MH⁺)

【0186】実施例19

2-アミノ-6-[4-(p-メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン [化合物 (69)]

p-ヒドロキシ安息香酸ベンジル 5.58 g (24.4 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド80 ml に溶解し、この溶液にプロモ酢酸t-ブチル 4.4 ml (27 mmol) および炭酸カリウム 5.14 g (37.2 mmol) を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応液を室温にもどし、これを水中に注ぎ、析出した固体を濾取し、p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジルを無色固体として8.35 g (定量的) 得た。

【0187】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 8.03 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 5H), 6.90 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)

54

【0188】p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジル 8.22 g (24.0 mmol) をメタノール100 ml に溶解し、この溶液に10%パラジウム炭素を800 mg 加え、水素雰囲気下、室温で8時間攪拌した。反応液を濾過したのち、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸を無色固体として6.05 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 8.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)

【0189】p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸 157 mg (0.62 mmol) をピリジン6 ml に溶解し、この溶液にジイソプロピルカルボジイミド 0.10 ml (0.64 mmol) および2-アミノ-6-ナフトールメタンスルホン酸塩 175 mg (0.62 mmol) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液に析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、化合物 (69) をメタンスルホン酸塩で淡黄色結晶として147 mg (46%) 得た。

【0190】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.47 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.25 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

【0191】実施例20

2-アミノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン [化合物 (67)]

化合物 (69) のメタンスルホン酸塩 140 mg (0.27 mmol) を塩化メチレン14 ml に溶解し、この溶液にトリフルオロ酢酸 3 ml (40 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた残渣をエタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、化合物 (67) をメタンスルホン酸塩で淡黄色結晶として80 mg (64%) 得た。

【0192】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.46 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.27 - 8.10 (m, 2H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ_{TMS}: 169.6, 165.5, 164.1, 162.4, 150.6, 135.6, 132.0, 130.8, 129.6, 129.4, 128.4, 125.4, 124.5, 123.5, 121.1, 118.9, 114.9, 64.6, 39.8

【0193】実施例21

2-アミノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン [化合物 (80)]

p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸 0.69 g (3.3 mmol) を塩化メチレン10 ml に溶解し、この溶

55

液に2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン0.58g(3.3mmol)およびN-メチルモルホリン0.36ml(3.3mmol)を加え、氷冷下3時間攪拌した。この溶液に、6-ブロモ-2-ナフチルアミン0.68g(3.1mmol)を塩化メチレン10mlに溶解した溶液を加え、室温で21時間攪拌し、さらに5時間加熱還流した。反応液を塩化メチレンで希釈したのち、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルから再結晶し、2-ブロモ-6-

〔4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ〕ナフタレンを無色結晶として0.73g(58%)得た。

【0194】¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ_{1H}: 10.35(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.99(d, J=6.9Hz, 2H), 7.90-7.80(m, 3H), 7.59(dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.10(d, J=6.9Hz, 2H), 4.93(s, 2H), 3.73(s, 3H)

【0195】2-ブロモ-6-〔4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ〕ナフタレン653mg(1.58mmol)を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン5mlに溶解し、この溶液にシアン化第一銅212mg(2.37mmol)を加え、150℃で5時間攪拌した。この反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、抽出液を先の有機層と合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、2-シアノ-6-〔4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ〕ナフタレンを無色結晶として260mg(46%)得た。

【0196】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{1H}: 10.50(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.14-7.89(m, 5H), 7.74(d, J=8.0Hz, 1H), 7.11(d, J=8.8Hz, 2H), 4.94(s, 2H), 3.73(s, 3H)

【0197】2-シアノ-6-〔4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ〕ナフタレンから化合物(80)の変換は、実施例3と同様の方法で行なった。すなわち、原料の2-シアノ体200mg(0.55mmol)をトリエチルアミン0.6mlおよびピリジン6mlの混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。このチオカルバモイル体をアセトン10ml中でヨードメタン1.0ml(16mmol)と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。このチオイミダート体をメタノール10ml中で酢酸アンモニウム70mg(0.91mmol)と反応させ、対応するアミジノ体である化合物(80)をよう化水素酸塩で淡黄色固体として105mg(39%)得た。なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液は塩化メチレン:メタノール=19:1~9:1を用いた。

56

【0198】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{1H}: 10.51(s, 1H), 9.24(bs, 4H), 8.62(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.10-7.98(m, 5H), 7.79(d, J=10.0Hz, 1H), 7.11(d, J=8.6Hz, 2H), 4.94(s, 2H), 3.73(s, 3H)

【0199】実施例22

2-アミジノ-6-〔4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ〕ナフタレン〔化合物(74)〕

化合物(80)68mg(0.14mmol)にエタノール10mlおよび1N水酸化ナトリウム水溶液1.0ml(1.0mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。この反応液に1N塩酸を加え酸性(pH3~4)とし、析出した固体を濾取し、化合物(74)を塩酸塩で淡褐色固体として32mg(60%)得た。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ_{1H}: 13.06(bs, 1H), 10.53(s, 1H), 9.42(s, 2H), 9.13(s, 2H), 8.62(d, J=1.5Hz, 1H), 8.44(d, J=1.2Hz, 1H), 8.07(d, 2H), 8.05-7.99(m, 3H), 7.80(dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.08(d, J=8.9Hz, 2H), 4.80(s, 2H)

【0200】実施例23

2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-〔〔4-(メトキシカルボニルメチルピペラジノ)カルボニル〕メトキシ〕ナフタレン〔化合物(12)〕

6-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-2-ナフトキシ酢酸500mg(1.32mmol)、ピペラジノ酢酸メチル229mg(1.45mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール195mg(1.45mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド25mlに懸濁し、この懸濁液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩281mg(1.45mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ、有機層を分離した。この有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)により精製し、化合物(12)を淡黄色固体として315mg(46%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ_{1H}: 8.40-7.00(m, 10H), 8.30(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.72(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.70-3.50(m, 2H), 3.21(s, 2H), 2.70-2.40(m, 4H)

【0201】実施例24

2-アミジノ-6-〔〔4-(メトキシカルボニルメチルピペラジノ)カルボニル〕メトキシ〕ナフタレン〔化合物(13)〕

化合物(12)520mg(1.00mmol)をテトラヒドロフラン100mlおよび1N塩酸3mlの混合液に溶解した。この溶液に10%パラジウム炭素400mgを加え、水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH7~8にした

57

のち濾過し、濾液を1N塩酸で酸性にしたのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)により精製し、化合物(13)を塩酸塩で褐色固体として130mg(28%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 9.47 (br, 2H), 9.24 (br, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 3H), 7.52 - 7.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 - 3.30 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 4H)

【0202】実施例25

2-アミジノ-6-〔〔(4-カルボキシメチルピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン〔化合物(11)〕

化合物(13) 120mg (0.262mmol) をテトラヒドロフランに懸濁し、この懸濁液に1N水酸化ナトリウム水溶液6mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpH3以下にしたのち、減圧下に濃縮した。濃縮液中に生じた析出物を濾取し、水で洗浄したのち乾燥し、化合物(11)を塩酸塩で淡褐色固体として54mg(74%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 9.38 (bs, 2H), 9.22 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.10 - 7.30 (m, 5H), 4.86, 4.82 (s \times 2, 2H)

IR (KBr): 1720, 1660, 1615 cm^{-1}

mp >250°C

【0203】実施例26

2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-〔〔(4-メトキシカルボニルピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン〔化合物(6)〕

6-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-2-ナフトキシ酢酸 1.00g (2.64mmol)、4-ピペラジノカルボン酸メチル 520mg (2.90mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 390mg (2.90mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド50mlに懸濁し、この懸濁液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 362mg (2.90mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ、有機層を分離した。この有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、化合物(6)を淡黄色固体として936mg(70%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ_{TMS} : 8.39 (s, 1H), 7.90 - 7.20 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.35 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 1H), 2.10 - 1.60 (m, 4H)

【0204】実施例27

58

2-アミジノ-6-〔〔(4-カルボキシピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン〔化合物(5)〕

化合物(6) 936mg (1.86mmol) をテトラヒドロフラン150mlおよび1N塩酸30滴の混合液に溶解した。この溶液に10%パラジウム炭素200mgを加え、水素雰囲気下、室温で69時間攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH7~8にしたのち濾過し、濾液を1N塩酸で酸性にしたのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン65mlに懸濁し、この懸濁液に1N水酸化ナトリウム水溶液40mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpH3以下にしたのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をRP-カラムクロマトグラフィー(水:アセトニトリル=6:1)により精製し、化合物(5)を塩酸塩で淡黄色固体として235mg(32%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 9.48 (br, 2H), 9.29 (br, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.10 - 7.30 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 2.80 (m, 2H), 2.10 - 1.30 (m, 5H)

IR (KBr): 3300, 1700, 1660, 1605 cm^{-1}

mp 120-125°C

【0205】実施例28

〔(4-アミノ- α -フェニレン)ジオキシ]二酢酸ジ α -ブチル

4-ニトロカテコール 7.95g (51.3mmol) およびプロモ酢酸 α -ブチル 25.0g (128mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド 100mlに溶解し、これに炭酸カリウム19.7g (143mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をn-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒から再結晶し、〔(4-ニトロ- α -フェニレン)ジオキシ]二酢酸ジ α -ブチルを無色結晶として18.10g(61%)得た。このもの13.10g(34.1mmol)を酢酸エチル70mlに溶解し、これに10%パラジウム炭素1.3gを加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をセラライト濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、〔(4-アミノ- α -フェニレン)ジオキシ]二酢酸ジ α -ブチルを無色油状として11.81g(98%)得た。

【0206】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ_{TMS} : 6.79 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)

IR (KBr): 3350, 3000, 1740, 1510, 1150 cm^{-1}

【0207】実施例29

2-アミジノ-6-〔3,4-ビス(α -ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン〔化合物(26)〕

実施例3と同様の方法に従った。すなわち、6-シアノ

59

2-ナフタレンカルボン酸 100mg (0.51mmol) と〔(4-アミノ-*o*-フェニレン) ジオキシ〕 二酢酸 *t*-ブチル 197mg (0.56mmol) とを縮合し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒から再結晶し、2-シアノ-6-〔3, 4-ビス(*t*-ブトキシカルボニルメトキシ) アニリノカルボニル〕 ナフタレンを無色固体として 233mg (86%) 得た。

【0208】融点: 162~163 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ_{1H}: 10.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 1.44 (bs, 18H)

【0209】次に、2-シアノ-6-〔3, 4-ビス(*t*-ブトキシカルボニルメトキシ) アニリノカルボニル〕 ナフタレン 200mg (0.38 mmol) のシアノ基をアミノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム: メタノール=5:1)により精製し、化合物(26)をよう化水素酸塩で黄色固体として 100mg (3工程で39%) を得た。

IR (KBr): 3350, 1730, 1670, 1510, 1160 cm⁻¹

【0210】実施例30

2-アミジノ-6-〔3, 4-ビス(カルボキシメトキシ) アニリノカルボニル〕 ナフタレン (化合物(23))

実施例17と同様の方法に従い、化合物(26)のよう化水素酸塩 90mg (0.13mmol) をトリフルオロ酢酸1ml で処理し、化合物(23)をよう化水素酸塩で淡褐色固体として 62mg (84 %) 得た。

【0211】融点: >250 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 13.0-12.0 (b s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.66 (bs, 4H)

IR (KBr): 3300, 3200, 1740, 1680, 1510 cm⁻¹

【0212】実施例31

〔(4-(メチルアミノ)-*o*-フェニレン) ジオキシ〕 二酢酸 *t*-ブチル

〔(4-アミノ-*o*-フェニレン) ジオキシ〕 二酢酸 *t*-ブチル 2.78g (7.85mmol) およびスクシンイミド 0.78g (7.85mmol) をエタノール 10ml に加え、これに37% ホルムアルデヒド水溶液 0.64g (7.85mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: *n*-ヘキサン=2:1)により精製し、〔(4-(スクシンイミドメチルアミノ)-*o*-フェニレン) ジ

60

オキシ〕 二酢酸 *t*-ブチルを無色液体として 2.74g (77 %) 得た。

〔(4-(スクシンイミドメチルアミノ)-*o*-フェニレン) ジオキシ〕 二酢酸 *t*-ブチル 2.65g (5.70 mmol) をジメチルスルホキシド 10ml に溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム 220mg (5.70mmol) を加え、100 °C で30分間攪拌した。冷却後、反応液に水を注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)により精製し、〔(4-(メチルアミノ)-*o*-フェニレン) ジオキシ〕 二酢酸 *t*-ブチルを無色液体として 1.03g (49 %) 得た。

【0213】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{1H}: 6.88-6.83 (m, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.48 (s, 18H)

IR (neat): 3400, 2950, 2900, 1740, 1510 cm⁻¹

20 【0214】実施例32

2-アミジノ-6-〔3, 4-ビス(*t*-ブトキシカルボニルメトキシ) -*N*-メチルアニリノカルボニル〕 ナフタレン (化合物(25))

実施例3と同様の方法に従った。すなわち、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸120mg (0.61mmol) と〔(4-(メチルアミノ)-*o*-フェニレン) ジオキシ〕 二酢酸 *t*-ブチル 246mg (0.67mmol) とを縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)により精製し、2-〔3, 4-ビス(*t*-ブトキシカルボニルメトキシ) -*N*-メチルアニリノカルボニル〕 -6-シアノナフタレンを無色固体として 267mg (80%) 得た。

【0215】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{1H}: 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)

IR (KBr): 2950, 2200, 1740, 1640, 1500, 1150 cm⁻¹

40

【0216】次に、2-〔3, 4-ビス(*t*-ブトキシカルボニルメトキシ) -*N*-メチルアニリノカルボニル〕 -6-シアノナフタレン 260mg (0.48mmol) のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム: メタノール=5:1)により精製し、化合物(25)をよう化水素酸塩で無色固体として 173mg (52%) 得た。

【0217】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 9.81-9.10 (bs, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.76 (d, J

50

61

=8.6Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)

IR (KBr): 3300, 1740, 1620, 1500, 1160 cm^{-1}

【0218】実施例33

2-アミジノ-6-[3, 4-ビス(カルボキシメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル]ナフタレン(化合物(24))

実施例17と同様の方法に従い、化合物(25)のよう化水素酸塩173mg (0.25mmol)をトリフルオロ酢酸1mlで処理し、化合物(24)をよう化水素酸塩で黄色固体として130mg (90%) 得た。

【0219】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 9.38 (bs, 2H), 9.26 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.36 (s, 3H)

IR (KBr): 3100, 1640, 1500, 1180, 1140 cm^{-1}

【0220】実施例34

2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン(化合物(76))

水素化ナトリウム (60%) 80mg (2.00mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド2mlに懸濁させ、これに、実施例21と同様の方法で得られた2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン 576mg (1.60mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解した溶液を室温で滴下し、そのまま2.5時間攪拌した。反応液にヨードメタン 0.25ml (4.0mmol)を室温で滴下し、そのまま4時間攪拌した。反応液に水 20mlを加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル=6:1)により精製し、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレンを無色固体として 539mg (90%) 得た。

【0221】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)

IR (KBr): 2250, 1760, 1625, 1605, 1210, 1185 cm^{-1}

【0222】次に実施例3と同様の方法に従い、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン 487mg (1.30 mmol)のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲルカ

62

ムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)により精製し、化合物(76)をよう化水素酸塩で淡黄色固体として 460mg (3工程で68%)を得た。

【0223】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 9.50-8.85 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.8, 1.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.74 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)

IR (KBr): 3070, 1750, 1670, 1610, 1215, 1180 cm^{-1}

【0224】実施例35

2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン(化合物(75))

実施例25と同様の方法に従い、化合物(76)のよう化水素酸塩 104mg (0.200mmol)を加水分解し、逆相シリカゲル(YMC社製、ODS-AQ-120-S-50)カラムクロマトグラフィー(水:メタノール=1:1~0:1)で精製し、化合物(75)を塩酸塩で淡黄色固体として70mg (84%)を得た。融点: 220-230 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

【0225】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 10.55-10.15 (m, 2H), 9.38-9.05 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.84 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)

IR (KBr): 3150, 1675, 1620, 1505, 1420, 1390, 1250, 1180 cm^{-1}

【0226】実施例36

2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレン(化合物(79))

実施例34と同様の方法に従い、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン 576mg (1.60mmol)にベンジルプロミド376mg (2.20mmol)を反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル=20:1~10:1)により精製し、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレンを無色固体として 331mg (46%) 得た。

【0227】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 8.43 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.50-7.15 (m, 8H), 6.75 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)

IR (KBr): 3450, 2260, 1755, 1620, 1220, 1185 cm^{-1}

【0228】次に実施例3と同様の方法に従い、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレン 329mg (0.73

63

mmol) のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=12: 1~6: 1) により精製し、化合物(79)をよう化水素酸塩で淡黄色固体として 218mg (3工程で50%) を得た。

【0229】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.45-8.80 (m, 4H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44-7.15 (m, 8H), 6.74 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.63 (s, 3H)

IR (KBr): 3150, 1735, 1660, 1600, 1485, 1210, 1165 cm⁻¹

【0230】実施例37

2-アミジノ-6-〔4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ〕ナフタレン (化合物(78))

実施例25と同様の方法に従い、化合物(79)のよう化水素酸塩 60mg (0.10mmol) を加水分解し、化合物(78)を塩酸塩で淡黄色固体として40mg (82%) を得た。

【0231】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 10.47-10.15 (m, 2H), 9.48-9.02 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.47-7.13 (m, 8H), 6.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.39 (s, 2H)

IR (KBr): 3250, 1680, 1610, 1515, 1505, 1420, 1400, 1230, 1180 cm⁻¹

【0232】実施例38

トランス-〔4-アミノシクロヘキシルオキシ〕酢酸 t-ブチル

トランス-4-アミノシクロヘキサノール 5.00g (43.4 mmol)、N, N-ジメチルウレア 3.82g (43.4mmol)、37%ホルマリン 50ml、N-メチルモルホリン 9.54ml (86.8mmol) およびジオキサン 10ml の混合液にトルエン 200ml を加え、共沸下に水を除去しながら約5時間加熱した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=50: 1~10: 1) により精製し、トランス-5-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1, 3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1, 3, 5-トリアジンを無色固体として 7.40g (75%) を得た。

【0233】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 4.21 (s, 4H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.46 (d, J=4.6Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.90-2.74 (m, 1H), 2.13-1.88 (m, 4H), 1.46-1.23 (m, 4H)

【0234】トランス-5-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1, 3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1, 3, 5-トリアジン 1.00g (4.40mmol) およびプロモ酢酸 t-ブチル 1.29g (6.60mmol) をトルエン 13ml に溶解し、これに硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム 45mg (0.13mmol) を加え、水酸化ナトリウム 13.

64

2g (330mmol) を水 13.2ml に溶解した溶液を滴下し、室温で15時間攪拌した。有機層を分液し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=20: 1) により精製し、トランス-5-〔4-〔(t-ブトキシカルボニル)メチルオキシ〕シクロヘキシル〕-1, 3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1, 3, 5-トリアジンを無色固体として 680mg (45%) を得た。

【0235】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 4.20 (s, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.49-3.23 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.16 (m, 4H)

【0236】トランス-5-〔4-〔(t-ブトキシカルボニル)メチルオキシ〕シクロヘキシル〕-1, 3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1, 3, 5-トリアジン 300mg (0.879mmol) を t-ブタノール 5ml に溶解し、これに飽和塩化アンモニウム水溶液 5ml を加え、2時間加熱還流した。反応液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で pH 10 にしたのちベンゼンで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=10: 1~5: 1) により精製し、トランス-〔4-アミノシクロヘキシルオキシ〕酢酸 t-ブチルを無色固体として 130mg (57%) を得た。

【0237】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 3.98 (s, 2H), 4.24-3.42 (m, 1H), 2.88-2.69 (m, 1H), 2.45-1.82 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.50-1.07 (m, 4H)

【0238】実施例39

トランス-2-アミジノ-6-〔(4-t-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル〕ナフタレン (化合物(30))

6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 100mg (0.51mmol) およびトランス-〔4-アミノシクロヘキシルオキシ〕酢酸 t-ブチル 128mg (0.55mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、これに 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 75mg (0.55mmol) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 107mg (0.55mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水 20ml を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3: 1~1: 1) により精製し、トランス-2-〔(4-t-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル〕-6-シアノナフタレンを無色固体として 160mg (77%) を得た。

【0239】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-7.85 (m, 3H), 7.67 (dd,

65

$J=8.4, 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.09 (d, $J=8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.19-3.90 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.48-3.31 (m, 1H), 2.31-2.05 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.45-1.19 (m, 4H)

【0240】次に実施例3と同様の方法に従い、トランス-2-〔(4- t -ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル) アミノカルボニル]-6-シアノナフタレン 150mg (0.37mmol) のシアノ基をアミノ基に変換し、シリカゲル (Chromatorex, NH型、富士シリシア化学) カラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=5:1) により精製し、化合物(30)を無色固体として 70mg (45%) 得た。

【0241】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12-7.90 (m, 4H), 6.75 (bs, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.33-3.10 (m, 1H), 2.15-1.82 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.22 (m, 4H)

【0242】実施例40

トランス-2-アミノ-6-〔(4-カルボキシメトキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] ナフタレン (化合物(29))

実施例17と同様の方法に従い、化合物(30) 68mg (0.16mmol) をトリフルオロ酢酸 2ml で処理し、化合物(29) のトリフルオロ酢酸塩を無色固体として 70mg (91%) 得た。

【0243】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 9.47 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.60-8.39 (m, 3H), 8.26 (d, $J=8.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.16 (d, $J=8.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.07 (dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.85 (dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.05 (s, 2H), 4.02-3.70 (m, 1H), 3.50-3.25 (m, 1H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.60-1.22 (m, 4H)

【0244】実施例41

3-(4-アミノシクロヘキシル) プロピオン酸 t -ブチル

(メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド 27.8g (81.1mmol) にテトラヒドロフラン 280ml を加え、これに 1.6M n -ブチルリチウムの n -ヘキサン溶液 50.0ml (80.0mmol) を -40°C で 30 分間で滴下し、そのまま 1 時間攪拌した。次いで、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサノン 20.0g (81.0mmol) をテトラヒドロフラン 200ml に溶解した溶液を 30 分間で滴下し、そのあと室温にもどして 3.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ有機層を取り、さらに水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液と有機層とを合わせて水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキシリデンメチルメチルエーテルを無色固体として 7.02g (32%) 得た。

66

【0245】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 7.33 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.69 (bs, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 6H), 1.34-1.05 (m, 2H)

IR (Neat): 3600-3100, 2900, 1670, 1530, 1300 cm^{-1}

【0246】4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキシリデンメチルメチルエーテル 7.00g (25.5mmol) をテトラヒドロフラン 50ml に溶解し、これに 4N 塩酸 25ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え弱アルカリ性にしたのち酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルカルバルデヒドを無色固体として 6.25g (94%) 得た。

【0247】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 9.65, 9.61 (each s, 1H), 7.34 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30-1.10 (m, 9H)

【0248】水素化ナトリウム (60%) 1.17g (28.9mmol) をテトラヒドロフラン 240ml に懸濁し、これに、ジエチルホスホノ酢酸 t -ブチル (95% 純度) 6.15g (25.8mmol) をテトラヒドロフラン 60ml に溶解した溶液を氷冷下に 15 分間で滴下した。このあと室温にもどし 30 分間攪拌した。反応液を再び氷冷し、これに 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルカルバルデヒド 6.15g (23.4mmol) をテトラヒドロフラン 60ml に溶解した溶液を 45 分間で滴下し、このあと室温で 1 時間攪拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチルと食塩水を加え有機層を取り、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、 β -[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] アクリル酸 t -ブチルを無色固体として 7.02g (32%) 得た。

【0249】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 7.34 (m, 5H), 6.83 (dd, $J=15.8, 6.8\text{Hz}, 0.5\text{H}$), 6.75 (dd, $J=15.8, 6.8\text{Hz}, 0.5\text{H}$), 5.72 (dd, $J=15.8, 1.3\text{Hz}, 0.5\text{H}$), 5.68 (dd, $J=15.8, 1.3\text{Hz}, 0.5\text{H}$), 5.08 (s, 2H), 4.85, 4.75 (each bs, 1H), 3.81, 3.45 (each bs, 1H), 1.48 (s, 9H), 2.30-1.10 (m, 8H)

IR (KBr): 3700-3100, 2900, 1710, 1700, 1650, 1510 cm^{-1}

【0250】 β -[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] アクリル酸 t -ブチル 7.00g (19.5mmol) をメタノール 200ml に溶解し、これに 10% パラジウム炭素 700mg を加え、水素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を n -ヘキサンと酢酸エチルとの混

67

合溶媒で洗浄し、3-(4-アミノシクロヘキシル)プロピオン酸 t-ブチルを無色固体として 3.78g (85%) 得た。

【0251】融点: 39-40 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{1H}: 8.00 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.91 (d, J=9.9Hz, 2H), 1.73 (d, J=9.9Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.60-0.80 (m, 8H)

IR (KBr): 2900, 1720, 1360, 1160 cm⁻¹

【0252】実施例 4 2

2-アミジノ-6-〔〔4-(2-エトキカルボニルエチル)シクロヘキシル〕アミノカルボニル〕ナフタレン (化合物(15))

実施例 10 と同様の方法に従い、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 207mg (1.05mmol) と 3-(4-アミノシクロヘキシル)プロピオン酸 t-ブチル 250mg (1.10mmol) とを縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1~1:1) により精製し、2-〔〔4-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル〕アミノカルボニル〕-6-シアノナフタレンを無色固体として 337mg (79%) 得た。

【0253】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{1H}: 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.04-7.89 (m, 3H), 7.70-7.64 (m, 1H), 6.33, 6.11 (each d, J=7.9Hz, 1H), 4.35-4.22, 4.07-3.92 (each m, 1H), 2.29-2.04 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.92-1.09 (m, 9H)

【0254】2-〔〔4-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル〕アミノカルボニル〕-6-シアノナフタレン 318mg (0.782mmol) をエタノール 15ml に溶解し、この溶液を氷冷し、塩化水素ガスを20分間吹き込んだのち、そのまま3時間攪拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣にクロロホルム20ml、飽和重曹水20mlを加え、30分間攪拌した。有機層を分液し、水層をクロロホルムで抽出し、抽出液と有機層とを合わせて水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣に塩化アンモニウム 80mg (1.50mmol)、飽和アンモニアエタノール溶液 10ml およびエタノール 10ml を加え、4時間加熱還流した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=95:5~85:15) により精製し、化合物(15)を塩酸塩で無色固体として 330mg (2工程で98%) を得た。

【0255】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 9.47 (bs, 4H), 8.56 (s, 2H), 8.54, 8.43 (each d, J=7.1Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.89-3.74, 3.49-3.39 (each m, 1H), 2.32 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.89 (t, J=

68

7.1Hz, 3H), 1.92-0.98 (m, 1H)

【0256】実施例 4 3

2-アミジノ-6-〔〔4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル〕アミノカルボニル〕ナフタレン (化合物(14))

実施例 2 5 と同様の方法に従い、化合物(15)の塩酸塩 316mg (0.731mmol) を加水分解し、化合物(14)を塩酸塩で無色固体として 118mg (40%) 得た。

【0257】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 9.51 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.55-8.50 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.7, 1.3Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.52-1.00 (m, 7H)

【0258】実施例 4 4

6-シアノ-2-キノリンカルボン酸

6-アミノ-2-メチルキノリン 6.26g (39.6mmol) をテトラヒドロフラン 50ml および水 100ml の混合溶媒に溶解し、この溶液に濃塩酸 9.9ml (118.7mmol) および亜硝酸ナトリウム 3.28g (47.5mmol) を水 20ml に溶解した溶液を氷冷下に加え、20分間攪拌した。この反応液に炭酸ナトリウム 4.2g (39.6mmol) を加え、pH を約 4 としたのち、これを、シアン化カリウム 10.3g (158.3mmol) およびシアン化第一銅 7.09g (79.1mmol) を水 50ml に溶解した溶液に氷冷下に加え、30分間攪拌した。反応液に重曹水を加えて中和したのち、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1~2:1) により精製し、6-シアノ-2-メチルキノリンを黄色固体として 1.95g (29%) 得た。

【0259】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 8.58 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 1.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)

【0260】6-シアノ-2-メチルキノリン 800mg (4.76mmol) をピリジン 15ml に溶解し、この溶液に二酸化セレン 1.06g (9.51mmol) を加え、110 °C で1時間攪拌した。反応液を室温にもどし、セレンの残渣を濾過で除去し、濾液に濃硫酸を加え酸性 (pH 3~4) とし、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、6-シアノ-2-キノリンカルボン酸を淡褐色固体として 782mg (83%) 得た。

【0261】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 8.77 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.67 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.5Hz, 1H)

【0262】実施例 4 5

トランス-6-アミジノ-2-〔〔4-t-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル〕アミノカルボニル〕

キノリン (化合物(64))

実施例10と同様の方法に従った。すなわち、6-シアノ-2-キノリンカルボン酸 231mg(1.17mmol)とトランス-(4-アミノシクロヘキシルオキシ)酢酸t-ブチル 1.06g(9.51mmol)とを縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1~2:1)により精製し、トランス-2-[(4-t-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]-6-シアノキノリンを淡黄色固体として 406mg(85%)得た。

【0263】¹H-NMR(CDCl₃) δ_{7ms}: 8.45(d, J=8.6Hz, 1H), 8.39(d, J=8.6Hz, 1H), 8.30(d, J=1.6Hz, 1H), 8.22(d, J=8.8Hz, 1H), 8.04(d, J=8.0Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 4.15-3.90(m, 3H), 3.52-3.30(m, 1H), 2.35-2.05(m, 4H), 1.85-1.12(m, 13H)

【0264】次にトランス-2-[(4-t-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]-6-シアノキノリン 377mg(0.92mmol)のシアノ基をアミノ基に変換し、シリカゲル(Chromatorex、NH型、富士シリシア化学)カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)により精製し、化合物(64)を淡黄色固体として 89mg(23%)得た。

【0265】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{7ms}: 8.33(s, 1H), 8.28-7.90(m, 5H), 4.30-3.85(m, 3H), 3.45-3.32(m, 1H), 2.31-2.02(m, 4H), 1.73-1.30(m, 13H)

【0266】実施例46

トランス-6-アミジノ-2-[(4-カルボキシメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン(化合物(63))

実施例17と同様の方法に従い、化合物(64) 83mg(0.92mmol)をトリフルオロ酢酸 3mlで処理し、化合物(63)をトリフルオロ酢酸塩で無色固体として 93mg(80%)得た。

【0267】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{7ms}: 12.51(bs, 1H), 9.54(bs, 2H), 9.25(bs, 2H), 8.73(d, J=8.6Hz, 1H), 8.71(d, J=8.6Hz, 1H), 8.61(d, J=1.8Hz, 1H), 8.34(d, J=8.8Hz, 1H), 8.28(d, J=8.6Hz, 1H), 8.14(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H)

【0268】実施例47

7-シアノ-2-キノリンカルボン酸

7-アミノ-2-キノリンカルボン酸メチル塩酸塩 940mg(3.94mmol)をテトラヒドロフラン 50ml および水 20mlの混合溶媒に溶解し、この溶液に濃塩酸 0.98ml(11.8mmol) および亜硝酸ナトリウム 326mg(4.73mmol)を水 10mlに溶解した溶液を氷冷下に加え、30分間攪拌した。この反応液をシアン化カリウム 1.03g(15.8mmol)およびシアン化第一銅 705mg(7.88mmol)を水 20mlに溶解した溶液に氷冷下に加え、30分間攪拌した。反応液に重

曹水を加えて中和したのち、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1~4:1)により精製し、7-シアノ-2-キノリンカルボン酸メチルを淡褐色固体として 420mg(50%)得た。

【0269】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{7ms}: 8.68(d, J=1.6Hz, 1H), 8.40(d, J=8.6Hz, 1H), 8.33(d, J=8.6Hz, 1H), 8.02(d, J=8.4Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 4.11(s, 3H)

【0270】7-シアノ-2-キノリンカルボン酸メチル 340mg(1.60mmol)をテトラヒドロフラン 10ml および水 10mlの混合溶媒に溶解し、この溶液に水酸化リチウム一水和物を加え、室温で1時間攪拌した。このあと1N塩酸で酸性(pH2~3)とし、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、7-シアノ-2-キノリンカルボン酸を淡褐色固体として 420mg(66%)得た。

【0271】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{7ms}: 8.74(s, 1H), 8.69(d, J=8.4Hz, 1H), 8.28(t, J=8.2Hz, 2H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H)

【0272】実施例48

トランス-7-アミジノ-2-[(4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン(化合物(56))

実施例10と同様の方法に従い、7-シアノ-2-キノリンカルボン酸 100mg(0.50mmol)とトランス-3-(4-アミノシクロヘキシル)プロピオン酸エチル 111mg(0.56mmol)とを縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)により精製し、トランス-2-[(4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル)アミノカルボニル]-7-シアノキノリンを黄色油状として 153mg(80%)得た。

【0273】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ_{7ms}: 8.52(s, 1H), 8.46(d, J=8.6Hz, 1H), 8.36(d, J=8.6Hz, 1H), 7.99(d, J=8.4Hz, 2H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 4.14(q, J=7.0Hz, 2H), 4.09-3.85(m, 1H), 2.35(t, J=7.4Hz, 2H), 2.25-2.21(m, 2H), 2.03-1.80(m, 2H), 1.80-1.51(m, 3H), 1.51-1.05(m, 6H)

【0274】次に実施例42と同様の方法に従い、トランス-2-[(4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル)アミノカルボニル]-7-シアノキノリン 100mg(0.26mmol)のシアノ基をアミノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1~5:1)により精製し、化合物(56)を塩酸塩で淡黄色固体として 56mg(49%)を得た。

【0275】実施例49

71

トランス-7-アミノ-2-〔〔4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル〕アミノカルボニル〕キノリン(化合物(55))

実施例25と同様の方法に従い、化合物(56)の塩酸塩50mg(0.12mmol)を加水分解し、化合物(55)を塩酸塩で無色固体として24mg(47%)得た。

【0276】¹H-NMR(DMSO-d₆)δ_{TMS}:1*

製剤例1:錠剤

(1) 本発明化合物(I)	10mg
(2) 直打用微粒No. 209(富士化学社製)	46.6mg
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	20%
トウモロコシデンプン	30%
乳糖	50%
(3) 結晶セルロース	24.0mg
(4) カルボキシメチルセルロース・カルシウム	4.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

(1)、(3)および(4)はいずれも予め100メッシュの篩に通す。この(1)、(3)、(4)と(2)をそれぞれ乾燥して一定含水率にまで下げた後、上記の重量割合で混合機を用いて混合した。全質均等にした混合末に(5)を添加して短時間(30秒)混合し、混合※

*2.04(bs, 1H), 9.72(bs, 2H), 9.50(bs, 2H), 8.71(d, J=8.4Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.63(d, J=8.6Hz, 1H), 8.33(d, J=8.4Hz, 1H), 8.30(d, J=8.4Hz, 1H), 8.05(d, J=8.6Hz, 1H), 3.98-3.68(m, 1H), 2.25(t, J=7.6Hz, 2H), 2.02-0.89(m, 11H)

【0277】

※末を打錠(杵:6.3mmφ、6.0mmR)して、1錠85mgの錠剤とした。この錠剤は、必要に応じて通常用いられる胃溶性フィルムコーティング剤(たとえば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセレート)や食用性着色剤でコーティングしてもよい。

製剤例2:カプセル剤

(1) 本発明化合物(I)	50g
(2) 乳糖	935g
(3) ステアリン酸マグネシウム	15g

上記成分をそれぞれ秤量した後均一に混合し、混合粉体★

★をハードゼラチンカプセルに200mgずつ充填した。

製造例3:注射剤

(1) 本発明化合物(I)の塩酸塩	5mg
(2) ショ糖	100mg
(3) 生理食塩水	10ml

上記の混合液をメンブランフィルターで濾過後、再び除菌濾過を行い、その濾過液を無菌的にバイアルに分注し、窒素ガスを充填した後、密封して静脈内注射剤とした。

的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し優れたGP11b/II1a拮抗作用を有し、経口投与が可能で、血中寿命が長く、かつ毒性が低く、副作用も少ない。したがって、血栓性疾患等の予防・治療に非常に有用である。

【0278】

【発明の効果】本発明の化合物(I)およびその薬理学

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/445				
31/47				
31/495				
C 0 7 C 229/34				
237/06		7106-4H		
257/18		8318-4H		
279/18		9451-4H		
C 0 7 D 211/34				
211/44				

215/48

241/04

// C 0 7 C 217/84

(72)発明者 江田 昌弘
大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株
式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 小阪 圭吾
大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株
式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 森 文男
大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株
式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 井上 佳久
大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株
式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 今田 光昭
大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株
式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 池川 るり子
大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株
式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 王 鋒
大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株
式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 中村 憲史
大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 25 番 1 号 株
式会社ミドリ十字中央研究所内